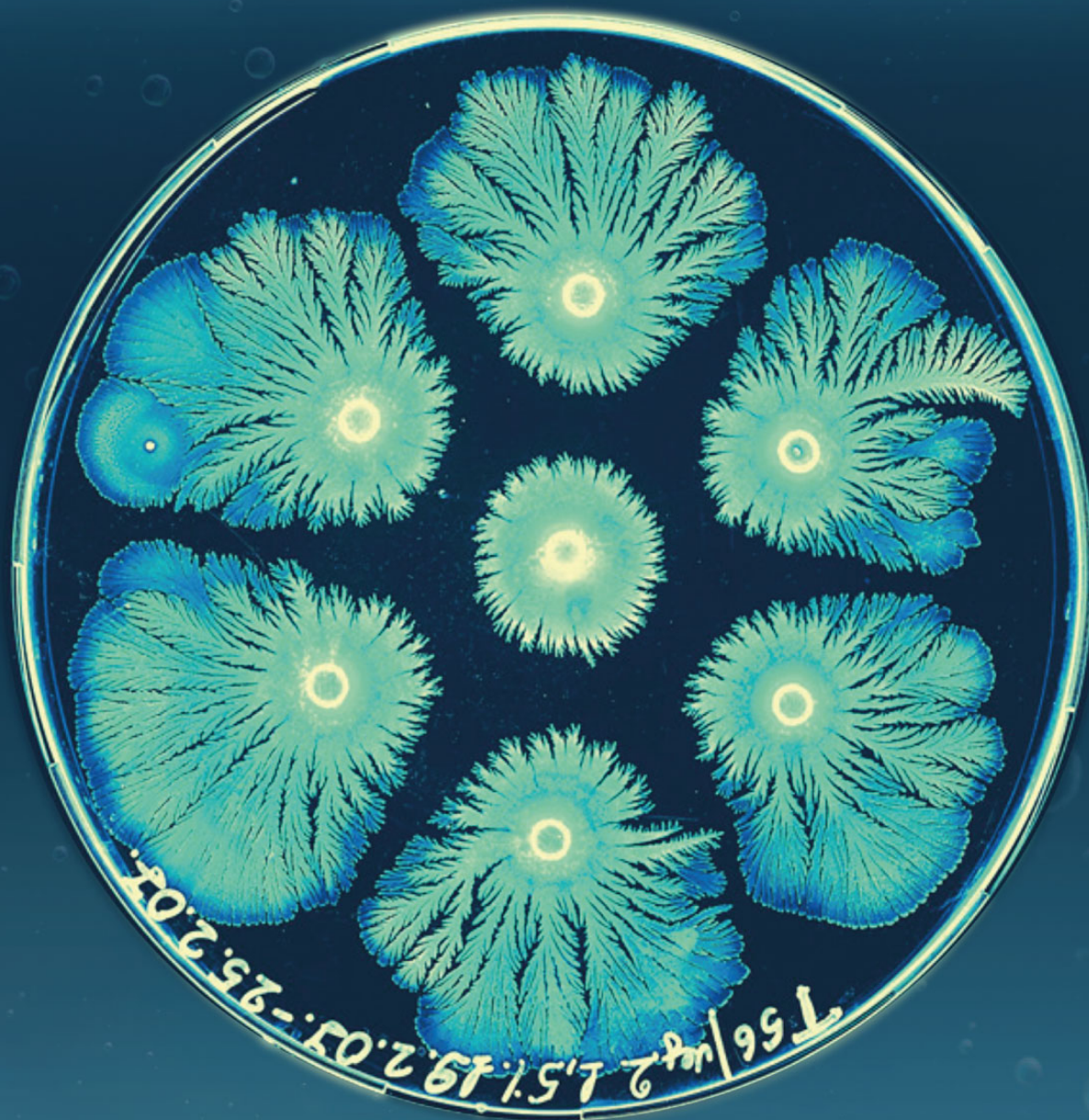




Publicación científica en ciencias naturales, biológicas y médicas

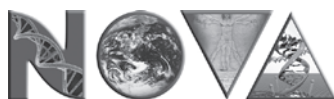


AÑO	VOLÚMEN	NÚMERO	FECHA	EJEMPLARES	ISSN
21	21	40	Enero - Junio de 2023	1.000	1794-2470
INDIZADA EN PUBLINDEX - CATEGORÍA "B", y Scielo.					

Creditos de fotografia: Eshel Ben-Jacob
<https://www.flickr.com/photos/microbeworld/5793249453>

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA ● UNIVERSIDAD NACIONAL ABIERTA Y A DISTANCIA

Registrada en LILACS de la plataforma BIREME, LATINDEX, E-revistas, Informe, EBSCO, Mediciatrina, Fuente Académica, IMBIOMED, Actualidad Iberoamericana e Index Copernicus.



**NOVA Publicación Científica
en Ciencias Biomédicas**

Volúmen 21 Número 40

Objetivo	Difundir trabajos originales e inéditos que contribuyan a ampliar los conocimientos en las ciencias biomédicas	
Ámbito temático	Ciencias biológicas y ciencias médicas	
Público objetivo	Investigadores y especialistas en el área biomédica	
Periodicidad	Publicación semestral; enero-junio; julio-diciembre	
Indizada en	Publindex - B Scielo REDALYC	
Registrada en Bases de Datos Académicos	LILACS de la plataforma BIREME E-revistas EBSCO Fuente Académica Actualidad Iberoamericana	LATINDEX Informe Mediclatina IMBIOMED Index Copernicus



NOVA está licenciada con creative Commons

Registro ISSN	17942470
Dirección postal	Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca-UNICOLMAYOR Calle 28 No 5B-02 Bogotá, D.C-Colombia Universidad Nacional Abierta y a Distancia- UNAD- Sede Nacional. Calle 14 Sur No 14-23 Bogotá, D.C- Colombia
Dirección electrónica	http://www.unicolmayor.edu.co/publicaciones/index.php/nova/
Teléfonos	UNICOLMAYOR: (+57)1 2418800 Ext 132-133 UNAD: (+57)1 3443700

NOVA en OJS

La revista *NOVA* entra a ser parte de las publicaciones científicas de *Acceso Abierto* por medio del sistema de administración y publicación de revistas y documentos periódicos en internet *Open Journal System* -OJS-. Este sistema está diseñado para reducir el tiempo y energías dedicadas al manejo exhaustivo de las tareas que involucra la edición de una publicación seriada, permitiendo un manejo eficiente y unificado del proceso editorial. Con esto se busca acelerar el acceso en la difusión de contenidos e investigaciones científicas producidas dentro y fuera de la universidad en los temas relacionados con las ciencias biomédicas.

OJS, es un software desarrollado por Public Knowledge Project – PKP- de la Facultad de Educación de la University of British Columbia, utilizado ahora por la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, dentro de un proceso liderado, con el apoyo de la oficina de investigaciones, por la editora de la revista *NOVA* Olga Lucía Ostos y el ingeniero Camilo Andrés Angulo Muñoz -diseñador, y gestor de la plataforma y editor de textos en formato HTML y EPUB-. En el siguiente enlace podrán tener acceso a la plataforma *Open Journal System* de *NOVA* y a los documentos en PDF, HTML y EPUB allí disponibles, así mismo, encontrarán las normas para los autores, la sección de registro, donde los autores pueden inscribirse para hacer envío de sus artículos, y las bases e índices bibliográficos a las que pertenece la revista.
<http://unicolmayor.edu.co/publicaciones/index.php/nova/>

Editora

Olga Lucía Ostos Ortiz Bsc, Msc, MPA.

Editor Asociado

Helena Frayle Salamanca, Msc.

Asistente Editorial

Kathleen Chavarria Guzmán

Open Journal System

Carlos Alberto Rodríguez Sánchez, Msc.

Comité Editorial

1. Luis Alejandro Barrera

PhD en Bioquímica, Magister en Ciencias,
Director Instituto de Errores Innatos del Metabolismo Pontificia Universidad Javeriana.

2. Julio Delgado

PhD. Director de la Escuela de Biotecnología.
Universidad de San Martín de Panamá.

3. Luis Alberto Gómez Grosso

PhD. Director Laboratorio de Fisiología Molecular Instituto Nacional de Salud.

4. Genoveva Keyeux

Doctorado en Biologie Moléculaire Cellulaire Et Biochimie, Magister en Deuxième Licence En Sciences Equivalencia Dea.
Docente- Investigador Universidad Nacional de Colombia.

5. Manuel Alfonso Patarroyo

Doctorado en Química con énfasis en Bioquímica. Investigador Fundación Instituto de inmunología de Colombia FIDIC.

6. Raul Poutou Piñales

Doctorado en Ciencias Biológicas, Magister en Microbiología, Profesor Asociado Pontificia Universidad Javeriana.

7. Hugo Hernando Vega Fajardo

Doctorado en Ciencias Médicas, MD, Magister en Genética Humana, Profesor Universidad Nacional de Colombia.

8. Joaquín Benavides López De Mesa

Biólogo, Magister en Microbiología.
Docente Investigador Universidad de la Salle.

Portada:

Research by Eshel Ben-Jacob of the University of California, San Diego's, Center for Theoretical Biological Physics, Ben-Jacob of Tel Aviv University, Avraham Be'er of the University of Texas, Austin, and colleagues at these institutions, found that rival colonies of the bacteria *Paenibacillus dendritiformis* can produce a lethal chemical that keeps competitors at bay. By halting the growth of nearby colonies and even killing some of the cells, groups of bacteria preserve scarce resources for themselves, even when the encroaching colony is closely related. To learn more about this research, see the UC-San Diego news release, "Colonies of Bacteria Fight for Resources with Lethal Protein." (ucsdnews.ucsd.edu/newsrel/science/03-23LethalProtein.asp)

www.microbeworld.org

Creditos: Eshel Ben-Jacob

Vinculo fotografia: <https://www.flickr.com/photos/microbeworld/5793249453>

9. Orlando Acosta Losada

MD, Magister en Genética Humana, PhD en Virología Molecular. Profesor Asociado Universidad Nacional de Colombia.

10. Moises Wasserman

PhD en Bioquímica. Rector de la Universidad Nacional de Colombia, Director del Laboratorio de Investigaciones Básicas en Bioquímica LIBIQ Universidad Nacional de Colombia.

11. Hugo Mendieta Zerón

Doctor en Endocrinología.
Universidad Autónoma del Estado de México. México.

12. Magnolia Matilde Correa Muñoz Doctor en Ciencias (Biotecnología). Instituto de Investigaciones en Ciencias Veterinarias. Universidad Autónoma de Baja California, México.

13. Andrés Felipe López Gerena Biólogo, Master en Monitorización de Ensayos Clínicos. Colegio Oficial de Médicos de Barcelona. Barcelona, España

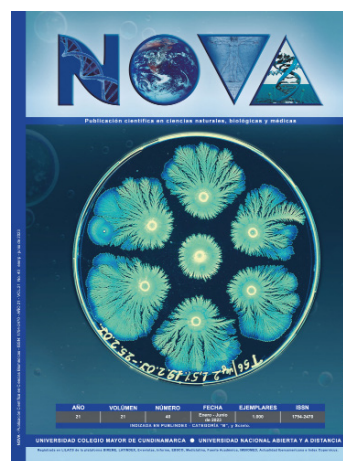
14. Maria Jesus Tuñon González Bióloga y doctora del departamento de Ciencias Biológicas e Instituto de Biomedicina, Universidad de León. España

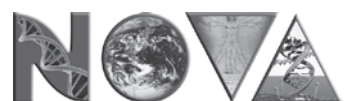
15. Javier del Angel Caraza

Doctor en Medicina y Cirugía Animal
Universidad Autónoma del Estado de México

16. Oscar Orlando Bernal Parra

Doctor en Ciencias
Universidad de California, Riverside





**NOVA Publicación Científica
en Ciencias Biomédicas**

Mecanismos fisiopatológicos de la dislipidemia

Pathophysiological mechanisms of dyslipidemia

Cristhián Jerez Fernández¹, Javiera Iribarren Bravo², Fernanda Diaz Urbina³, Jovanka Kusanovic Blanco⁴, Brayan Araya Zumaran⁵

Resumen

La dislipidemia corresponde a una alteración de los lípidos en el plasma, lo que significa un aumento de colesterol y/o triglicéridos plasmáticos. **Objetivos.** Describir los mecanismos fisiopatológicos detrás de la dislipidemia y determinar cómo estos se aplican a los tratamientos. **Metodología.** Tras una búsqueda bibliográfica exhaustiva de 85 estudios publicados hasta el año 2011, se identificaron los aspectos más importantes tanto de la fisiología, fisiopatología, complicaciones y terapéuticas de esta patología. **Resultados.** Los mecanismos fisiopatológicos de la dislipidemia se subdividen en mecanismos primarios y secundarios. El tratamiento de la dislipidemia consta de terapias farmacológicas y no farmacológicas, incluyendo en estos últimos, cambios en el estilo de vida que modifiquen la dieta y el ejercicio físico. Dentro de las terapias farmacológicas, se han estudiado a lo largo del tiempo múltiples fármacos y sus interacciones al combinar con otros de estos, siendo los mecanismos más estudiados la inhibición de la síntesis endógena de colesterol, inhibición de la degradación del receptor de LDL, inhibición de la absorción del colesterol, atrapamiento de los ácidos biliares, disminución de la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad y síntesis de triglicéridos. **Conclusión.** La dislipidemia se conoce actualmente a nivel más molecular, su correcta comprensión nos permite tomar mejores decisiones terapéuticas.

Palabras claves: hiperlipidemias, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, factores de riesgo de enfermedad cardíaca, pancreatitis, anticolesterolemiantes

1. Médico Internista Hospital Barros Luco Trudeau, Docente Fisiopatología y Medicina Interna Universidad del Alba, Santiago de Chile.
Google scholar: <https://scholar.google.com/citations?user=30adZ18AAAJ&hl=es>
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8473-8616>

2. Facultad de medicina, Universidad del Alba, Santiago de Chile.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1311-8193>

3. Facultad de medicina, Universidad del Alba, Santiago de Chile.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3670-7388>

4. Facultad de medicina, Universidad del Alba, Santiago de Chile.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5124-3091>

5. Facultad de medicina, Universidad del Alba, Santiago de Chile.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2069-448X>

Correspondencia: cristhian.jerez@aa.udalba.cl // jfcristhian@gmail.com

Abstract:

Dyslipidemia corresponds to an alteration of plasma lipids, which translates to an increase in plasma cholesterol and / or triglycerides. **Objectives.** Describe the mechanism involved in the pathophysiology of dyslipidemia and characterize their influence in the current treatment. **Methodology.** After an exhaustive bibliographic search of 103 studies published until 2010, the most important aspects of the physiology, pathophysiology, complications and therapeutics of this pathology were identified. **Results.** The pathophysiological mechanisms of dyslipidemia are subdivided into primary and secondary mechanisms, according to their genetic origin or derived from some pathology, respectively. The treatment of dyslipidemia consists of pharmacological and non-pharmacological therapies, including in the latter, changes in lifestyle that modify diet and physical exercise. Within pharmacological therapies, multiple drugs and their interactions have been studied over time when combined with other of these, the most studied mechanisms being the inhibition of endogenous cholesterol synthesis, inhibition of the degradation of the LDL receptor, inhibition cholesterol absorption, bile acid trapping, decreased synthesis of very low-density lipoproteins and triglyceride synthesis. **Conclusions.** The currently known about dyslipidemia are in a more molecular level, its correct understanding allows us to make better therapeutic decisions.

Keywords: hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, cardiovascular risk, pancreatitis, anticholesterolemic agents

Introducción

La dislipidemia es una alteración de los lípidos a nivel sanguíneo, se traduce como una elevación de las concentraciones plasmáticas de colesterol, triglicéridos o ambos, o una disminución del nivel de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL). Sus causas pueden ser primarias o secundarias.

En Chile, según la última Encuesta Nacional de Salud en el año 2017, la prevalencia

de dislipidemia en adultos resultó con niveles elevados: colesterol total elevado (>200 mg/dl) en un 27,8%, triglicéridos elevados (≥ 150 mg/dl) en un 35,8%, LDL elevado (≥ 100 mg/dl) en un 52,3% y de colesterol HDL bajo (<40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres) de 45,8%. (1)

Una de las principales complicaciones que genera la dislipidemia es la elevación del riesgo cardiovascular (ECV) por lo tanto, es importante la prevención precoz y tratamiento temprano mediante las distintas

terapias de acuerdo al estado de la dislipidemia (2). La hipercolesterolemia (HC) contribuye al 45 % de los infartos agudos al miocardio en la Europa occidental y al 35 % en el centro y este de Europa. El riesgo de un ataque al corazón es tres veces superior en casos de HC si se compara con un perfil lipídico normal (3).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) calculó que en 2015 murieron 17,7 millones de personas por ECV, lo que representa un 31% de todas las muertes registradas en el mundo, siendo la primera causa de fallecimiento a nivel mundial. De estas muertes, 7,4 millones se debieron a la cardiopatía coronaria, y 6,7 millones, a los accidentes cerebro vasculares. Según el informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles de la OMS del año 2014, se afirma que la mayoría de las muertes prematuras por enfermedades no transmisibles (ENT) se pueden prevenir, y, se describió que, de los 38 millones de vidas perdidas a causa de las ENT en 2012, 16 millones o el 42% fueron prematuros y evitables, frente a los 14,6 millones de 2000. (4)

Dada la importancia epidemiológica se decidió hacer esta revisión en donde se explicarán tanto las alteraciones genéticas como los mecanismos secundarios asociados a las dislipidemias. Además, se abordará el mecanismo de las principales complicaciones, tanto de HC como de hipertrigliceridemia (HTG), incluyendo el riesgo cardiovascular y pancreatitis. La revisión también asocia

las principales terapias utilizadas en el manejo de la dislipidemia, con las bases fisiopatológicas de estas, para que el clínico pueda relacionar el proceso patológico con el efecto terapéutico.

Métodos

Se realizó una búsqueda consultando las bases de datos de PubMed, Scielo, Google Scholar, con los siguientes términos “fisiopatología de dislipidemia”, “fisiopatología de hipercolesterolemia”, “fisiopatología de hipertrigliceridemia”, “mecanismos primarios de dislipidemia”, “mecanismos secundarios de dislipidemia” “complicaciones de hipercolesterolemia” “mecanismos farmacológicos de terapia de dislipidemia”.

Se encontraron 300 artículos y revisiones bibliográficas, cuyos criterios de inclusión fueron: artículos originales de ensayos clínicos, metaanálisis, ensayos controlados aleatorizados, y los artículos con mayor índice de impacto citados en las revisiones bibliográficas, publicados desde enero del año 2011 hasta junio del año 2021. Se excluyeron los estudios de revisión y artículos publicados antes del año 2011.

De los 300 artículos encontrados se incluyeron 85 que cumplieran con los criterios descritos, y se excluyeron 215.

Fisiología

El metabolismo lipídico funciona por medio de las lipoproteínas circulantes que

contienen colesterol y triglicéridos (TG), los quilomicrones (QM) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) están enriquecidos en TG, y lipoproteínas de baja densidad (LDL) y HDL por su parte, transportan predominantemente colesterol. Este metabolismo se describe con una vía endógena, exógena y de transporte inverso.

Vía exógena, los lípidos de la dieta, que consisten principalmente en TG, ácidos grasos libres (AGL), fosfolípidos (FFL) y colesterol (C), son absorbidos y empaquetados en QM en los enterocitos. Estos QM que contienen apo B48 ingresan al sistema linfático y luego a la circulación donde adquieren otras apolipoproteínas como apo C y apo E. Ya en el endotelio capilar, la lipoproteína lipasa (LPL) mediante la actividad de apo CII, hidroliza los TG dentro del núcleo de los QM en AGL que son absorbidos por el músculo, el tejido adiposo y otros tejidos periféricos, mientras que los restos de QM son eliminados por el hígado (5).

La vía endógena, los VLDL se producen en los hepatocitos a partir de AGL derivados de la circulación o recién sintetizados en el hígado, se añaden diversas apolipoproteínas a la superficie de la partícula de VLDL naciente durante la secreción, incluidas apo B100 dentro del hígado, y apo CII, apo CIII y apo E en la circulación. Una vez que la VLDL se secreta en el plasma, la LPL mediante la actividad de apo CII hidroliza los TG dentro del núcleo de

VLDL en AGL, VLDL remanentes e IDL, los AGL son absorbidos por los músculos y el tejido adiposo. Parte de las partículas IDL se eliminan en el hígado y otra se cataboliza en LDL. El LDL, que tiene un contenido muy alto de colesterol, a su vez, se elimina de la circulación al unirse al receptor de LDL (RLDL) en el hígado y los tejidos extrahepáticos. (5)

La ruta de transporte inverso, también es parte de este proceso donde el HDL capta el colesterol de los tejidos periféricos y lo transporta de vuelta al hígado, este mecanismo se describe en la figura 1. (6)

Como todo proceso metabólico, requiere de reguladores que permitan que las rutas metabólicas se lleven a cabo, en esto son protagonistas la regulación de los RLDL y la biosíntesis del colesterol. Los RLDL se autorregulan así mismos mediante regulación negativa. Cuando el colesterol celular aumenta, la producción de RLDL es reducida, junto con la reducción de la HMG-COA reductasa, enzima que permite el paso principal que rige la biosíntesis del colesterol. Esta respuesta regulatoria disminuye la entrada de colesterol plasmático y la síntesis endógena de colesterol. (7) El mecanismo para esta reacción dual es explicado por los SREBPs, los cuales son sintetizados como proteínas de unión de membrana unidos al retículo endoplásmico (RE) (7). También se ha descrito que los ácidos grasos saturados reducen la actividad de los RLDL en

el hígado, lo que eleva el colesterol LDL circulante y reduce la síntesis de colesterol endógeno (8).

La pro proteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9 (PCSK9) tiene un rol post-transcripcional en la regulación de la actividad del receptor de LDL. La PCSK9 es el regulador máximo del metabolismo del LDL, se une al LDL y lo marca para su degradación lisosomal (9,10)

En el metabolismo lipídico también participa la proteína de Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1), que regula la absorción intestinal de colesterol, marcadores de absorción de colesterol intestinal han sido relacionados con la variación de niveles plasmáticos de LDL. NPC1L1 es un transportador de colesterol expresado en la membrana apical de los enterocitos y de los hepatocitos. El NPC1L1 hepático recupera el colesterol de la bilis y lo devuelve al hígado, inhibiendo la secreción biliar de colesterol. (11), misma función que cumple la NPC1L1, pero en el intestino.

De forma paralela, la síntesis de TG incluye muchos pasos, sin embargo, son dos las enzimas las que catalizan el paso final del proceso de formación, las diglicero aciltransferasas (DGAT) 1 y 2. DGAT se encuentra expresado en todos los tejidos incluyendo el hígado, músculo esquelético y tejido adiposo y con mayor nivel de expresión, el intestino delgado. Reportes han demostrado que un aumento en la regulación de DGAT en

NAFLD como indicador de exceso en la formación de lípidos. Una disminución en la actividad de DGAT puede entonces, reducir los TG en la circulación y en el hígado y está también implicado en la prevención de la activación de las células hepáticas estrelladas reduciendo la fibrosis hepática. (12)

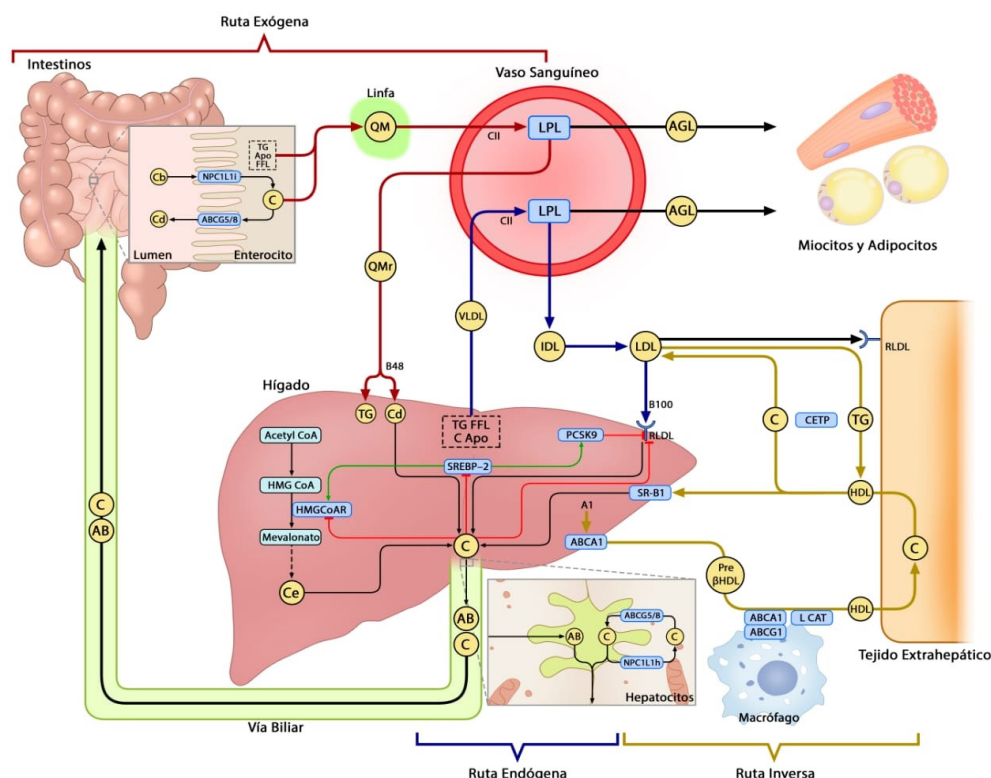


Figura 1. Vías y reguladores del metabolismo de los lípidos.

En el metabolismo de los lípidos se describen tres principales vías. En la vía exógena (color rojo), los lípidos de la dieta son empaquetados en quilomicrones por células de la mucosa intestinal. Estos entran en el sistema linfático y luego en la circulación, donde los triglicéridos son liberados como ácidos grasos libres por la actividad de la LPL. Estos ácidos grasos libres son absorbidos por el músculo y tejido, mientras que los quilomicrones remanentes son eliminados por el hígado. En la vía endógena (color azul), el hígado produce VLDL, que interactúa con la LPL en la circulación para formar IDL, con la liberación de triglicéridos y ácidos grasos libres. Las IDL forman LDL las que se eliminan a su vez

de la circulación al unirse al RLDL en el hígado y en los tejidos extrahepáticos. La vía de transporte inverso (color amarillo) comienza con la liberación de Apo AI que se sintetiza en el hígado, donde a través del transportador ABCA1, recibe una pequeña cantidad de fosfolípidos. En la circulación periférica recibe colesterol libre a través de ABCA1. Luego, mediante la acción de la enzima lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT), el colesterol libre se esterifica transformándose así en una molécula de HDL maduro, este HDL recibe colesterol de los tejidos periféricos a través de SR-B1 o de ABCG1, aumentando su tamaño y su contenido de colesterol esterificado. Esta ruta finalmente se completa por dos

vías, una que lleva a la captación hepática de HDL maduro a través de SR-B1, y otra donde la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) cataliza la transferencia de TG desde VLDL y LDL a las HDL, mientras que transfiere colesterol esterificado de HDL a LDL, los cuales a su vez serán captados por el hígado a través del (RLDL). El mecanismo se regula por la concentración de colesterol intracelular, cuando aumenta, se inhibe la actividad de HMGCoAR, los RLDL y de SREBP 2., con el objetivo de disminuir el colesterol dentro de la célula, por el contrario, si el colesterol disminuye, se activa la acción de SRBEP 2 para que estimule a HMGCoAR para que aumente la síntesis de colesterol endógeno. (Esta es una figura original creada por los autores de esta revisión. Se autoriza por parte de los autores el uso y distribución de las imágenes incluidas en esta figura).

Mecanismos fisiopatológicos primarios de hipercolesterolemia

La HC se puede generar por mecanismos primarios o secundarios, es decir, por alteraciones genéticas o por consecuencia de otra patología. Para los primeros, la clave ha sido el descubrimiento de anomalías genéticas que producen cambios en el metabolismo del colesterol, y que se han extrapolado para explicar algunos de las patologías involucradas con el aumento del colesterol plasmático. En esta revisión se describirán las principales alteraciones referidas.

Las mutaciones del RLDL se pueden dividir en 6 clases que afectan diferentes aspectos de la función del receptor, sin embargo, es más sencillo clasificar las mutaciones en dos grupos, aquellas mutaciones que dan como resultado la ausencia de síntesis de proteínas o la síntesis de un RLDL completamente no funcional y mutaciones que dan como resultado la síntesis de cierta cantidad de un RLDL parcialmente eficaz. (13) Por otro lado, los reordenamientos estructurales en el dominio de apo B que interactúa con el RLDL, causados por mutaciones principalmente en los exones 26 y 29 de apo B, interfieren con la unión de la partícula de LDL al RLDL y dan como resultado un aumento del LDL plasmático. (14)

Las concentraciones plasmáticas elevadas de PCSK9 se han asociado con una tasa de aclaramiento reducida de LDL y, por lo tanto, con concentraciones plasmáticas elevadas de LDL(15) En un estudio donde se investigó la existencia y el grado de una regulación recíproca entre PCSK9 y RLDL y su influencia en los niveles de lípidos en ratones inyectados con PCSK9h, se demostró que hubo una reducción a las 4 horas de la inyección de un 44,8% en los niveles de RLDL en el hígado, mientras que en el riñón fue de un 35%. (16) También se ha demostrado un papel modulador de PCSK9 en la secreción de lipoproteínas ricas en TG en individuos con HC familiar debido a mutaciones de ganancia de función de PCSK9. (17)

La HC familiar, una patología genética se produce por una mutación funcional en uno de los tres genes nombrados anteriormente, siendo el más frecuente las mutaciones en RLDL. (18)

Otras mutaciones, como mutaciones asociadas a una menor actividad de **NPC1L1**, que comportan una menor absorción de colesterol a nivel intestinal, estaba asociado a una menor incidencia de cardiopatía isquémica. También se determinó en estudios con ratones transgénicos de diversos orígenes muestran que **ABCA1** tiene un papel particularmente importante en los macrófagos, donde promueve la eliminación del exceso de colesterol, evitando así su transformación en células espumosas y protección contra la aterosclerosis, es decir, que su deficiencia es un acelerador para la aterosclerosis. (19) Por otro lado, ABCA1 es un transportador que ayuda en el ciclo de HDL, cooperando con la recolección de colesterol libre de las células en la etapa de pre beta 1 HDL, el defecto en esta etapa dará como resultado la enfermedad de Tán-ger. Esta HDL naciente de forma discoide luego se esterifica a través LCAT convirtiéndola en una HDL madura, el defecto en esta etapa dará como resultado una deficiencia familiar de LCAT. (20) Mutaciones únicas o combinadas en ABCG5 o ABCG8 resultan en sitosterolemia, que es un trastorno hereditario y recesivo del metabolismo de los lípidos que se caracteriza por un aumento de la absorción y una disminución

de la excreción biliar de esteroides vegetales y colesterol, lo que provoca un aumento del LDL, de los esteroides vegetales y del riesgo de ECV. (21)

Mecanismos fisiopatológicos primarios de hipertrigliceridemia

Mutaciones de LPL:

La HTG se da ya sea por una sobreproducción o una reducción en la eliminación/aclaramiento de los TG. Estos trastornos se explican a través de mutaciones en los factores que trabajan en la lipólisis de los TG. Las principales mutaciones descritas ocurren en la LPL, causas aún más raras son las mutaciones en los genes apo CII, apo AV, GPIHBP1 y LMF1, genes reguladores de la LPL. (22)

Una ausencia completa o casi completa de LPL catalíticamente activa conduce invariablemente a una alta HTG (23) La LPL congénita (hiperlipidemia tipo 1 o síndrome de hiperquilomicronemia) es un trastorno monogénico poco común causado frecuentemente por mutaciones de pérdida de función en LPL (22) se han identificado muchas mutaciones de LPL que causan quilomicronemia, la mayoría de las cuales son mutaciones sin sentido en el dominio catalítico aminoterminal, se han descrito también mutaciones que generan abolición de la actividad catalítica, bloqueo de la se-

creción de LPL o interferencia con la formación de homodímeros estables (24)

Dentro de los reguladores de la actividad de LPL se encuentran aquellos que la potencian y otros que la inhibe. Dentro del primer grupo se encuentra la apo CII, su importancia radica en que, al ser un activador de la LPL, su deficiencia genera ausencia de actividad de la LPL, se han descubierto una variedad de mutaciones en apo CII, tales como de mutaciones sin sentido, con cambio de marco y empalmes anormales de ARN, entre otras. En este grupo también se encuentra GPIHBP1, una proteína anclada a las células endoteliales capilares que transporta a la LPL desde los espacios subendoteliales hasta la luz capilar.

Mutaciones en GPIHBP1:

Suprimen la unión de LPL a GPIHBP1 y, por tanto, perjudican la lipólisis de TG (25,26) La ausencia de GPIHBP1 anula la entrada de LPL en los capilares, provocando una quilomicronemia y acumulación de LPL catalíticamente activa en los espacios intersticiales, bloquea la hidrólisis de TG mediada por LPL y conduce a niveles de TG marcadamente elevados en el plasma. (24) El gen apo AV, parece ser un modulador clave de la homeostasis de los TG plasmáticos en roedores y en humanos. Algunos estudios indican que la apo AV facilita la acción de la LPL, esta aumentaría la unión de las lipoproteínas ricas en TG a los glicosaminoglicanos presentes en la super-

ficie de las células endoteliales, haciendo que estas lipoproteínas sean más accesibles a la LPL(27) se ha propuesto que influye en los niveles de TG en el plasma, a través de la inhibición de la producción hepática de VLDL y mejorando la hidrólisis de TG vía LPL, es decir, la síntesis de apo AV disminuye la producción de VLDL y al mismo tiempo aumenta la actividad de la LPL hasta 2,3 veces que media la hidrólisis de los TG, por lo que mutaciones aumentarían los niveles de TG plasmáticos (28). Menos mencionada es la LMF1, esta codifica una proteína de membrana localizada en el RE, que es esencial para la maduración tanto de LPL como de la lipasa hepática. Por tanto, mutaciones que generen una pérdida de función en LMF1 es de esperar que afecten a la actividad de LPL, como se confirmó en un estudio donde se demostró que los defectos genéticos funcionalmente importantes en LMF1 se asocian con HTG en un porcentaje pequeño pero significativo (29)

APOCIII Y ANGPTL3:

Por otra parte, dentro de los reguladores de LPL que inhiben su actividad se encuentra la apo CIII que se encuentra en las lipoproteínas ricas en TG. Inhibe la hidrólisis mediada por LPL y afecta negativamente la captación hepática mediada por receptores de lipoproteínas ricas en TG remanentes, se ha demostrado que su inhibición ha reducido los niveles de TG en plasma (29,30) De la misma manera, ANGPTL3, inhibe a la LPL y la actividad de la lipasa endote-

lial lo que retarda la eliminación de las lipoproteínas ricas en TG, esto aumenta las concentraciones plasmáticas de TG. Se ha demostrado que mutaciones en ella llevan a una deficiencia de esta misma causando pan-hipolipoproteinemia. Los individuos con esta mutación tienen niveles bajos de TG, LDL y HDL. (29)

Mecanismos fisiopatológicos secundarios de la dislipidemia

Como ya se describió, la dislipidemia puede tener origen primario o secundario, a continuación, se describirán los principales mecanismos que relacionan a la hiperlipidemia con diferentes patologías, incluyendo las variaciones en las concentraciones de las lipoproteínas (tabla 1).

En el hipotiroidismo, la concentración plasmática de LDL aumenta debido a una disminución de la transcripción de RLDL en el hígado, lo que conduce a una disminución de la eliminación y además un aumento de los niveles plasmáticos de apo B. En un estudio donde se midió el metabolismo de los lípidos en hipo e hipertiroidismo se observó que los niveles de colesterol total, TG, LDL, apo AI y apo B aumentaron significativamente en el estado de hipotiroidismo manifiesto y se recuperaron al valor de referencia tras la restitución del tratamiento con levotiroxina. Los niveles de HDL también estaban aumentados, con una relación apo A-I/A-II elevada, predominando el

tipo inmaduro. Sin embargo, la función de las HDL, evaluada mediante la capacidad de CETP y la actividad de PON1, disminuyó. Estos resultados inconsistentes pueden explicarse en parte por la gravedad del hipotiroidismo, es decir, en el hipotiroidismo subclínico, los niveles de HDL permanecen inalterados o disminuyen, mientras que en el hipotiroidismo manifiesto los niveles de HDL permanecen inalterados o aumentan. Se ha informado de una baja actividad de la CETP en pacientes hipotiroideos y se ha observado una baja actividad de la LCAT y de la lipasa hepática. También se ha reportado un aumento de los niveles de apo E en sujetos con hipotiroidismo. El aumento de los niveles de apo E y TG sugieren un deterioro de la eliminación de las partículas remanentes y de las LDL en el estado hipotiroideo (31). En otro estudio donde se estudiaron pacientes con hipertiroidismo e hipertiroidismo inducido se demostró que, los niveles séricos de PCSK9 se redujeron en un 22%, correlacionado con una disminución en la concentración plasmáticas de LDL. También se vio que, los niveles séricos de esteroides vegetales campesterol y sitosterol se redujeron en un 25% y un 18%, respectivamente, lo que indica que la TH también reduce la absorción de colesterol de la dieta en humanos (32).

La resistencia a la insulina se asocia comúnmente con dislipidemia, principalmente con HTG, esto se da tanto por cambios en la síntesis como en la disminución del

aclaramiento de los TG, pero también existen alteraciones en las moléculas de LDL y HDL. Las principales fuentes de AG son, lipogénesis de NOVO, ácidos grasos derivados de VLDL y QM, y lo más influyente, los AGL derivados del tejido adiposo. La mayor disponibilidad hepática de AGL conduce a una disminución de la degradación de apo B, lo que provoca una sobreproducción de VLDL en estados de resistencia a la insulina. Además, la insulina suprime de forma aguda la producción de lipoproteínas hepáticas que contienen apo B100, además de demostrar que también suprime de forma aguda la producción de lipoproteínas intestinales que contienen apo B48, que solo podría explicarse en parte por la insulina mediada por la supresión de los AGL plasmáticos. (33,34)

En cuanto a la degradación de los TG, la insulina aumenta la actividad de LPL y, a la inversa, la resistencia a la insulina disminuye su actividad, de acuerdo a esto, se ha visto que la expresión de apo CIII, inhibidor de la LPL, es inducida por glucosa e inhibida por insulina. (35)

También se ha demostrado que, la HTG se asocia metabólicamente con una preponderancia de partículas LDL pequeñas y densas, más aterogénicas y niveles bajos de HDL2. esto se explica por la sobreproducción de la subfracción de VLDL1, que se considera una anomalía central de las lipoproteínas que caracteriza a la dislipidemia

diabética, y que promueve la generación de este tipo de moléculas. (36)

En el síndrome nefrótico se altera la cantidad y función de los lípidos. Las principales lipoproteínas, incluidas las IDL, VLDL, LDL y el colesterol, aumentan en el plasma de los pacientes con síndrome nefrótico, debido principalmente a la alteración de la degradación y, en menor medida, aumento de la biosíntesis. El mecanismo ampliamente aceptado es que la anormalidad de los lípidos se da como consecuencia de la pérdida urinaria de proteínas, lo que reduce la presión oncótica. El aumento de la fracción de LDL refleja al menos en parte un aumento en la síntesis de lipoproteínas ricas en colesterol que sirve para compensar la disminución de proteínas plasmáticas y la presión oncótica. (37)

La alteración de la degradación es un resultado directo de la disminución de la actividad de la lipasa hepática y la disminución de la actividad de la LPL, los niveles de IDL y VLDL aumentan principalmente debido a esta actividad defectuosa. (38) Además, los niveles hepáticos PCSK9 aumentan generando una disminución de la captación de LDL por el hígado (39) El nivel de HDL inmaduro en el plasma también aumenta, lo que da como resultado una reducción de la salida de colesterol. Otra anomalía lipídica importante en el síndrome nefrótico es la HTG, así como el aumento de la producción de ANGPTL4, que se debe principal-

mente al aumento de los AGL circulantes. ANGPTL4, a su vez, suprime la actividad de LPL. (40)

Se ha visto que una reducción en el flujo de bilis puede ser el resultado de cálculos biliares, colestasis intrahepática del embarazo, bloqueo de un tumor local, entre otras etiologías. (41) La reducción o bloqueo del flujo biliar conduce a la retención hepática del colesterol y de ácidos biliares (AB) (42). La colestasis suele ir acompañada de HC, principalmente por colesterol no esterificado, AGL, apolipoproteínas y lipoproteínas. Se investigó que la obstrucción biliar se asoció en primer lugar con un aumento LDL, lipoproteína X (LpX) y una disminución en la concentración de HDL. La lipoproteína X, una partícula de lipoproteína anormal dentro de la región de LDL que es rica en colesterol libre y FFL, aumenta en pacientes con enfermedad hepática colestásica, incluidos aquellos con colangitis biliar primaria. En la ictericia obstructiva, se cree que el aumento de LpX se debe a un aumento de los AB que da lugar a la inhibición de su reacción catabólica. La presencia de esta lipoproteína aumenta la actividad de la HMG-CoA reductasa, elevando la síntesis de colesterol hepático. (43) Por otro lado, se estudió que los ratones que carecen del heterodímero ABCG5/ABCG8 mostraron una reducción de la excreción de colesterol en la bilis, aumento de la secreción de TG en el hígado y el intestino, niveles plasmáticos más elevados y un catabolismo de TG deteriorado. (44)

En la obesidad, se producen efectos desfavorables relacionados con los lípidos, que incluyen altas concentraciones séricas de colesterol, LDL, VLDL, TG y una reducción del HDL. Se estima que la cantidad de colesterol sintetizado por el hígado está linealmente relacionada con la grasa corporal. Además, hay una mayor tasa de síntesis de colesterol hepático en individuos obesos que suprime la expresión de los LDLR.

Puede surgir una mayor síntesis de colesterol y una menor absorción de colesterol como consecuencia de la resistencia a la insulina (45) La lipólisis de las lipoproteínas ricas en TG se ve afectada en la obesidad por la reducción de los niveles de expresión de ARNm de LPL en el tejido adiposo (46) El metabolismo de las HDL también se ve muy afectado por la obesidad debido al aumento del número de restos de QM y VLDL junto con una alteración de la lipólisis. El aumento del número de lipoproteínas ricas en TG da como resultado un aumento de la actividad de la CETP. Además, la lipólisis de estas HDL ricas en TG se produce por la lipasa hepática, lo que da como resultado pequeñas HDL con una afinidad reducida por la apo AI, lo que lleva a la disociación de la apo AI de las HDL. En última instancia, esto conducirá a niveles más bajos de HDL y una reducción de las partículas de HDL circulantes con deterioro del transporte inverso del colesterol.

El alcohol produce HTG debido a un aumento de la secreción de VLDL, alteración

de la lipólisis y aumento de la liberación hepática de AGL del tejido adiposo. El alcohol estimula la ingestión de grasas, lo que aumenta la secreción de QM por el intestino delgado, los QM son absorbidos por el hígado, lo que estimula la secreción de VLDL. Se ha demostrado que el alcohol estimula la secreción hepática de VLDL, potencialmente mediante un aumento de la expresión del ARNm hepático de la MTP, que estimula el ensamblaje de VLDL (47)

Adicionalmente, la actividad de la LPL se inhibe de forma aguda después del consumo de alcohol. Este hallazgo fue documentado por Nikkila. *et al.* (1978) y Schneider *et al.* (1985) quienes midieron la actividad de LPL en plasma post-heparina después del consumo de alcohol. Un estudio en vivo que examinó la actividad y masa de la LPL luego de la ingesta de alcohol, confirmó que su actividad se redujo en un 25% y un 24% a las dos y cuatro horas después de la administración de alcohol, respectivamen-

te, lo que explica por una parte el aumento y acumulación de TG, y al observar que la masa de esta también disminuyó, propusieron que el alcohol puede afectar el proceso de maduración y transporte desde el sitio de síntesis en los adipocitos o miocitos hasta el lado luminal del endotelio capilar (48). Se ha informado de un mecanismo compensatorio con un aumento de la actividad de la LPL con la ingesta crónica de alcohol, sin embargo, es insuficiente para metabolizar las cantidades aumentadas de QM y VLDL y para prevenir el desarrollo de HTG.

También se demostró en un modelo de ratón que el consumo crónico de alcohol estimula la lipólisis del tejido adiposo, lo que resulta en un suministro hepático elevado de AGL. Este aumento de la liberación de AGL fue mediado por la activación de la lipasa de TG adiposos y la lipasa sensible a hormonas y una disminución de la sensibilidad a la insulina. (49)

Tabla 1. Relación de patologías con las lipoproteínas.

	LDL	VLDL	QM	HDL	TG
Hipotiroidismo	↑			↑*	↑
Diabetes mellitus	↑**	↑	↑	↓	↑
Síndrome nefrótico	↑	↑		↑***	↑
Patología biliar obstructiva	↑			↓	
Obesidad	↑	↑	↑	↓	↑
Alcohol		↑	↑		

(↑) Aumento de la concentración; (↓) disminución de la concentración. *Aumentan HDL no funcionales. **Aumentan LDL pequeñas y densas. ***Aumentan HDL inmaduras.

Complicaciones de la dislipidemia

En esta revisión se describirán las complicaciones más relevantes, abarcando la ECV y pancreatitis. La HC es un factor importante en la ECV, así mismo, el LDL está directamente involucrado en la aterosclerosis.(50) Los macrófagos son el principal tipo de célula inflamatoria aterosclerótica, los cuales emplean receptores capaces de captar colesterol rico en lipoproteínas. Si la entrada de colesterol excede la capacidad de salida, el colesterol intracelular se acumula como gotas de lípidos en los macrófagos convertidos en células espumosas, esta es la última vía común de diferentes mecanismos patológicos para la formación de la placa aterosclerótica.(50,51) Esta entrada de colesterol es mediada por receptor scavenger clase B CD36, los ligandos clásicos para estos receptores incluyen proteínas oxidativamente modificadas o dañadas incluyendo el LDL-ox, estos receptores no son capaces de reconocer el LDL nativo. Adicionalmente el RLDL nativo es un receptor clásicamente saturable, en cambio los receptores scavenger tienen una muy amplia variedad de ligandos y son insaturables. (52,53) Por otro lado, la salida de colesterol desde el macrófago esta mediado principalmente por dos transportadores de casetes de unión a ATP, llamados ABCA1 y ABCG1, que emergen un mecanismo ateroprotector influyente. Además, ABCA1 y ABCG1 ejercen actividades anti inflamatorias a través de receptores tipo

Toll, lo que sugiere un papel multifacético contra la aterosclerosis. (51)

Si bien, se sabe que el LDL es un factor de riesgo individual para la aterosclerosis, también se sabe que el LDL nativo no puede inducir la acumulación de colesterol y la subsecuente formación de células espumosas, porque la regulación negativa de los RLDL nativa en el macrófago. En 1984 D. Steinberg y J. Witztum descubrieron que la modificación oxidativa del LDL puede promover la formación de células espumosas desde los macrófagos a través del receptor scavenger, el cual no está regulado a la baja por los niveles elevados de colesterol intracelular. Junto con esto el LDL oxidado produce otros efectos pro-aterogénicos como, activación endotelial y proliferación del músculo liso. (54)

Un estudio demostró que la acumulación de LDL oxidada es un factor de riesgo cardiovascular independiente. Además, las partículas de LDL pequeñas y densas son más propensas a transportarse al espacio subendotelial, a tener mayor unión a proteoglicanos arteriales y susceptibilidad a la modificación oxidativa. (55)

Por último, el HDL posee propiedades biológicas protectoras claves contra la aterosclerosis, incluyendo la capacidad de salida del colesterol de la célula y actividades anti oxidantes y anti inflamatorias, sin embargo, las propiedades anti aterogénicas del HDL pueden verse comprometidas en en-

fermedades metabólicas, como la HC y así mismo la deficiencia del HDL puede acelerar la HC y la aterosclerosis. (56)

En la actualidad, es controversial si la HTG por sí sola produce un RCV o si solo se asocia a este por su relación inversa con las concentraciones de HDL. Evidencia genética humana apoya la existencia de un rol de las lipoproteínas ricas en TG en la aterosclerosis. (57) En el contexto de hipertrigliceridemia leve a moderada el RCV aumentaría en HTF e HLF mixta. La dislipidemia aterogénica es un fenotipo hipertriglicéridémico, se encuentra más en pacientes insulino resistentes, con obesidad central y con concentraciones elevadas de TG en el plasma. La acumulación de lipoproteínas ricas en TG también mejora el intercambio de TG por ésteres de colesterol de LDL y HDL a través de la CETP. Bajo la acción de la lipasa de TG hepáticos y en menor grado de la LPL las partículas de LDL enriquecidas con TG se vuelven más pequeñas y densas. Un nivel elevado de TG y colesterol son predictores importantes de eventos CV en los ensayos clínicos de estatinas. La aparente aterogenicidad de la hipertrigliceridemia se relaciona con las partículas remanentes de lipoproteínas ricas en TG pequeñas en contraposición a las lipoproteínas ricas en TG mas grandes como los QM, además se ha visto que las lipoproteínas ricas en TG inducen disfunción endotelial, inhiben la fibrinólisis y mejora la coagulación e inflamación vascular. (58)

Por último los remanentes de las lipoproteínas ricas en TG tienen mayor colesterol por partículas que el LDL debido a su gran tamaño, cada remanente contiene 40 veces más colesterol comparado con LDL y no necesitan ser modificadas u oxidadas para ser aterogénicas y ser tomadas directamente por los macrófagos. (59)

Por otro lado, se ha descrito ampliamente la relación causal de la HTG con la pancreatitis. Hay varias causas de pancreatitis aguda, la HTG es una de ellas, pero no es de las más frecuente, siendo responsable en solo un 1.3-3,8% de los casos, pero es importante considerarla debido a su alta morbilidad. (60) La descripción del mecanismo patógeno por el cual la HTG genera pancreatitis se mantiene desde 1969, donde Havel describió que se produce por la hidrólisis de lipoproteínas ricas en TG en AGL mediante lipasa pancreática, este aumento y acumulación de AGL causa daño en las células acinares y capilares pancreáticos, resultando en isquemia del parénquima pancreático lo que a su vez creará un ambiente ácido que aumenta aún más la toxicidad de los AGL.

Los estudios posteriores han comprobado y respaldado este mecanismo. Al inicio de la pancreatitis, la lesión pancreática da como resultado la liberación de lipasa pancreática en la circulación sistémica, que hidroliza los TG séricos y el tejido adiposo, generando ácidos grasos libres. En el contexto de HTG y/o obesidad central, el exceso de AGL sobrepasa el mecanismo regulador de

eliminación. Esto puede llevar a que la concentración de AGL exceda el umbral tóxico, causando daño tisular directo, es decir, lipotoxicidad a través del estrés mitocondrial y regulación positiva de citocinas y la cascada inflamatoria, lo que predispone a falla orgánica multisistémica. (61,62,63)

Los AGL producen daño del endotelio vascular, células ductales y acinares en el páncreas a través de la estimulación de mediadores inflamatorios, liberando calcio intracelular, inhibiendo los complejos mitocondriales I y V, y causando necrosis y pancreatitis. (64)

En estudios en animales, se demostró que la producción excesiva de AGL por hidrólisis de TG causa toxicidad celular y regula al alza los mediadores inflamatorios citocinas, lo que conduce a una respuesta inflamatoria sistémica y falla orgánica (61,65) También se demostró que los pacientes con HTG generan una gran cantidad de AGL en vivo y activan el estrés del RE a través de la colecistoquinina para mejorar la función exocrina de las células acinares pancreáticas, que tienen efectos negativos sobre las células acinares pancreática.

Estudios siguieron que la pancreatitis debido a HTG típicamente ocurre cuando el nivel de TG es mayor a 1000mg/DL; >11.3 mmol/dL. Y desde ahí en adelante aumenta un 4% su probabilidad por cada 100 mg/dL. (64)

Bases fisiopatológicas del tratamiento de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

La dieta

parece tener influencia en el mecanismo de la HC, ya que modificaciones en esta produce cambios en los lípidos, un estudio evaluó los cambios en los lípidos luego de condiciones de alimentación controladas con dieta mediterránea, se comprobó que sin existir una pérdida de peso se redujo significativamente el colesterol total en plasma (7,8%), LDL (9,9%), apo B (10,4%) y las concentraciones de PCSK9 se redujeron en un 11,7%.

Además, se demostró de que el sitosterol, el fitosterol que son más abundantes en esta dieta, reduce la expresión de NPC1L1, lo que puede explicar la reducción de la absorción de colesterol.¹⁵ Los resultados de un estudio, indican que existe una relación positiva y no lineal entre el cambio en el colesterol de la dieta y el cambio en el colesterol LDL, después de controlar los efectos de cambios en la ingesta de ácidos grasos. La asociación entre el cambio en el colesterol de la dieta y el cambio en el colesterol HDL es más compleja y parece estar modificada por el sexo, mostrando una modesta relación positiva en las mujeres y una modesta relación inversa en los hombres. (66)

En un estudio donde se comparó la respuesta en los lípidos ante ayuno intermitente,

ejercicio y terapia combinada en personas obesas, se concluyó que solo la intervención combinada observó disminuciones en el colesterol LDL y aumentos en las concentraciones de colesterol HDL. Ninguna intervención redujo los niveles de TG. No está clara la razón por la que el LDL y los TG no se redujeron en el grupo de ayuno intermitente solo, y por qué el coleste-

rol HDL no aumentó en el grupo de solo ejercicio. Tanto los grupos de combinación como de ejercicio experimentaron aumentos en el tamaño de las partículas de LDL y reducciones en la proporción de partículas pequeñas de LDL después del tratamiento, lo que indica que el ejercicio disminuye el riesgo de aterogénesis. (67)

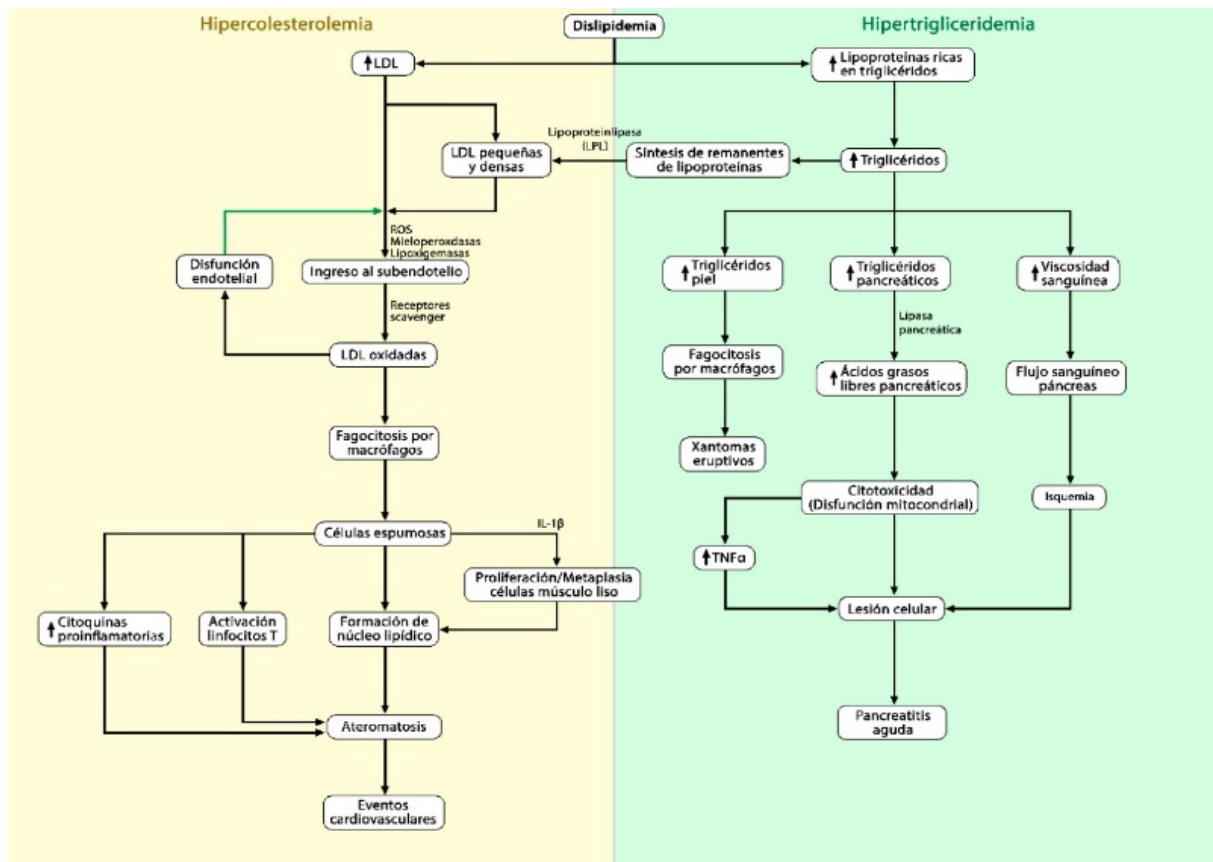


Figura 2. Complicaciones de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

El aumento del colesterol genera aumento de las concentraciones de LDL, el cual junto a la acción de la LPL genera y modifica las partículas de LDL en LDL pequeñas y densas que gracias a la disfun-

ción endotelial ingresan al subendotelio más fácilmente, estas mismas son ligandos para los receptores scavenger (receptores no saturables) lo que genera la fagocitosis mediada por los macrófagos que llevarán

a la formación de células espumosas, las cuales generan 3 mecanismos que favorece el riesgo cardiovascular (RCV); 1. El aumento de citoquinas pro inflamatorias, 2. La activación de linfocitos T 3. Formación de núcleo lipídico que puede ser directa o mediante el aumento en la proliferación o metaplasia del músculo liso, todo lo anterior llevara a la ateromatosis y consecuente aumento del RCV. Por otro lado, la hipertrigliceridemia generará un aumento en la concentración de los TG, los cuales generan lipoproteínas ricas en TG remanentes que generan RCV. Al aumentar la concentración de TG en el plasma también lo hace en la piel y genera xantomas eruptivos por medio de la fagocitosis por macrófagos. Además, ocurre una lesión celular (pancreática) por dos vías en conjunto, una es que al aumentar los TG pancreáticos, la lipasa pancreática generará mayor cantidad de AGL, los cuales producen citotoxicidad por estrés mitocondrial lo que lleva a la lesión celular o a un aumento en el TNF α que también contribuirá a la lesión celular, y dos, los TG aumentan la viscosidad sanguínea lo que afecta directamente el flujo sanguíneo del páncreas, al disminuir este flujo se forma una isquemia que es la que junto con la citotoxicidad y aumento del TNF α provocará lesión celular lo que finalmente llevará a una pancreatitis aguda. (Esta es una figura original creada por los autores de esta revisión. Se autoriza por parte de los autores el uso y distribución de las imágenes incluidas en esta figura).

El entrenamiento físico

Estudios han demostrado que generalmente disminuye la concentración de TG plasmáticos en ayunas. Como consecuencia, los niveles de VLDL disminuyen y los niveles de HDL tienden a aumentar. La concentración de HDL aumenta con frecuencia en respuesta a una disminución de los TG, aunque en este estudio el entrenamiento físico no cambió los niveles de TG. Existe evidencia adicional de que la actividad de la LCAT se modifica con el entrenamiento físico y, por lo tanto, también puede afectar los niveles de HDL antes y después del entrenamiento físico. También se demostró que la adiponectina HMW se correlacionó positivamente con el HDL y negativamente con el LDL y la glucosa plasmática en ayunas en el estudio, la concentración de adiponectina HMW aumentó en el grupo de ejercicio, aunque este aumento no alcanzó significación durante el programa de ejercicio aeróbico, por lo tanto, el efecto del ejercicio aeróbico sobre la concentración de adiponectina HMW aún no se ha establecido de manera concluyente. (68)

Terapia farmacológica

Se han estudiado los mecanismos de las diferentes terapias farmacológicas y sus interacciones entre ellas, en la figura 3 se representan esquemáticamente las principales acciones de los fármacos que se describirán.

Evolocumab: La PCSK9 participa en la degradación intracelular del RLDL dentro del lisosoma de hepatocitos. Evolocumab, es un anticuerpo monoclonal humano que se une a PCSK9 humana con alta afinidad, inhibiendo su actividad y evitando la degradación de los RLDL. En un estudio, se demostró que el fármaco redujo las concentraciones de LDL hasta en un 64% en comparación con el placebo una semana después de una dosis única y hasta un 81% con dosis semanales repetidas, cuando se usa junto con una estatina con o sin ezetimibe en pacientes con HC. (69)

Las estatinas: Fármacos de primera elección para la disminución del colesterol, actúan mediante la inhibición de la actividad de la HMG-CoA reductasa, enzima limitante en la vía de mevalonato la cual produce colesterol. (1) Esto provoca una disminución del contenido de colesterol en el hígado y un aumento de la expresión de los RLDL en el hígado, y en consecuencia incrementa la eliminación de LDL. (70,8) En un estudio donde se evaluó los efectos de 2 semanas de tratamiento con simvastatina 40 mg/ día sobre biomarcadores plasmáticos en hombres de 30 a 70 años de edad con dislipidemia mixta, se observó que hubo una reducción en LDL y TG, y con el mecanismo esperado de esta disminución, tanto apoB100 como apo B48 se redujeron significativamente en asociación con el tratamiento con simvastatina en comparación con placebo. No se observaron cambios en HDL, apo AI, ni en

la actividad de LPL. Los niveles de Lp (a) cambiaron de manera estadísticamente significativa en asociación con el tratamiento con simvastatina, aumentando un 13% en comparación con el placebo. También se observó que los niveles plasmáticos de PCSK9 aumentaron significativamente, lo que se puede explicar, ya que la expresión del gen que codifica PCSK9 está regulada de una manera similar a la del gen que codifica el RLDL, y, por lo tanto, tenderá a regularse positivamente cuando los niveles de colesterol celular disminuyan después de la inhibición de HMG-CoA reductasa. Estos datos sugieren que la terapia inhibitoria de PCSK9 mejoraría los efectos reductores del colesterol de las estatinas. (71)

El principal efecto adverso de las estatinas es la miopatía, es de las principales razones para la interrupción del tratamiento. Esta miopatía cubre una gama muy amplia de síntomas musculares y se subdivide por la presencia o ausencia de elevación de la creatinina quinasa (CK). Algunos estudios han demostrado que esta puede ser por la reducción de la coenzima Q10 (CoQ10) luego del tratamiento con estatinas, pero sigue siendo controvertido si su suplementación mejora la miopatía. (72)

Ezetimibe: Por su parte, reduce la absorción intestinal del colesterol al dirigirse e inhibir al NPC1L1. Como resultado, se suministra menos colesterol al hígado, lo que regula al alza los RLDL y reduce el LDL plasmático. El NPC1L1 hepático es un segundo objeti-

vo de ezetimibe, este recupera el colesterol de la bilis y lo devuelve al hígado, lo que inhibe la secreción de colesterol biliar, por lo tanto, al inhibir el NPC1L1 hepático, se estimula la secreción de colesterol biliar. Aunque el ezetimibe puede aumentar la excreción de colesterol al inhibir la NPC1L1 intestinal sola, se describe que se espera que la reducción tanto de NPC1L1 hepático como de NPC1L1 intestinal maximice la excreción de colesterol endógeno. (11)

Las resinas: Son fármacos no absorbibles, su mecanismo de acción consiste en el atrapamiento de los AB en el lumen intestinal, agotando los AB de la circulación entero-hepática, provocando una disminución en la concentración plasmática de colesterol, ya que se ocupa en la síntesis de AB, lo que provoca un aclaramiento compensatorio de LDL. (73)

Los fibratos: Son recomendados para disminuir la concentración de lipoproteínas aterogénicas ricas en TG en pacientes seleccionados para la prevención de eventos cardiovasculares. Los fibratos son agonistas del receptor-alfa (PPAR-alfa) activador-proliferados de peroxisomas, el cual estimula la transcripción de genes implicados en la β -oxidación peroxisomal de ácidos grasos, así como la expresión y catabolismo de lipoproteínas y apolipoproteínas. Adicionalmente la inducción del PPAR-alfa ha demostrado mitigar la inflamación sistémica debido a sus efectos reguladores sobre la expresión de NF- κ B y proteínas de fase

aguda. Los efectos modificadores de los fibratos en los lípidos incluyen reducción de la liberación hepática de TG, reducción de la concentración plasmática de VLDL y moderada elevación plasmática de HDL. Los fibratos además pueden aumentar la lipólisis de las lipoproteínas ricas en TG y disminuir la expresión de APO CIII. (74)

Derivados de ácido nicotínico: El mecanismo de los fármacos derivados del ácido nicotínico ha ido cambiando en el tiempo, por ejemplo, se ha comprobado que la eficacia de niacina es independiente tanto del receptor de niacina GPR109A como de la supresión de AGL. (75) Actualmente se sabe que la niacina se dirige al hígado para disminuir los TG y las partículas de VLDL y LDL y para aumentar las HDL. En los hepatocitos, la niacina inhibe la actividad de DGAT2, una enzima clave que cataliza el paso final de la síntesis de TG, lo que da como resultado una disminución de la síntesis de TG, un aumento de la degradación intracelular de apo B y una disminución de la secreción de partículas de VLDL y LDL. (76) Por otro lado, estos fármacos aumentan el HDL en pacientes con bajos niveles de esta lipoproteína (77) al inhibir la expresión de superficie de hepatocitos de B-ATP sintasa de cadena, inhibe la eliminación de HDL-apo AI y retiene niveles elevados de partículas de HDL-apo AI. (76)

La HTG se ha asociado con disfunción endotelial e inflamación, y podría tener un impacto en la rigidez arterial. La rigidez

arterial se ha reconocido como un marcador de enfermedad cardiovascular asociado con resultados cardiovasculares adversos y a largo termino peor pronóstico en la población. Intervenciones en ensayos usando suplemento de omega-3 y fibratos reportaron una mejora en la función endotelial en pacientes con infarto agudo al miocardio, adultos con síndromes metabólicos y DM2. (78) A diferencia de las estatinas y fibratos,

el omega 3 es mejor tolerado por los pacientes, pero puede elevar parcialmente el LDL. (79)

Omega 3: Los ácidos grasos omega-3 eicosanpentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) reducen las concentraciones séricas de TG, porque reducen la producción hepática de VLDL. (80)

Tabla 2. Características de las terapias farmacológica

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	LUGAR DE ACCIÓN	OBJETIVO/EFEECTO
Inhibidor PCSK9	Inhibe la degradación intracelular del RLDL	Lisosoma del hepatocito	Reduce las concentraciones de LDL
Estatinas	Inhibe HMG-COA	Hígado	Incrementa la eliminación de LDL
EZETIMIBE	Inhibe NPC1L1	Intestino e hígado	Disminuye la concentración de LDL
Resinas	Atrapamiento de los ácidos biliares	Intestino	Disminuye la concentración plasmática de colesterol
Fibratos	Agonistas del receptor-alfa activador- proliferados de peroxisomas (PRAR-alfa)	Hígado	Disminuye la concentración plasmática de TG
Derivados de ácido nicotínico	Inhibe la actividad de DGAT2	Hígado	Disminuye TG, VLDL y LDL y aumenta HDL
Omega 3	Reducen la cantidad de lipoproteínas transportadoras de TG	Hígado	Disminuyen los TG

Interacción de fibratos con estatinas: Las estatinas y los fibratos se encuentran en la primera línea de tratamiento para la dislipidemia mixta, los resultados clínicos han demostrado que la combinación de estatinas y fibratos da como resultado una reducción significativamente mayor en los

niveles de LDL y TG y mayores aumentos en el colesterol HDL en comparación a la monoterapia con cualquiera de los fármacos. Estos fármacos afectan diferentes partes del metabolismo de las lipoproteínas, los fibratos disminuyen los niveles séricos de colesterol y TG y aumentan los niveles

de HDL en pacientes hiperlipidémicos, reduciendo el riesgo de aterosclerosis. Las estatinas por otro lado actúan mejorando principalmente el aclaramiento plasmático de LDL y la reducción de la producción hepática de VLDL. (81)

Las estatinas son metabolizadas por isoenzimas del CYP450, con excepción de la pravastatina que es metabolizada en el citosol celular por sulfatación. Además, sufren metabolismo de primer paso gastrointestinal y hepático. La atorvastatina, lovastatina y simvastatina sufren metabolismo de primer paso por la CYP3A4, lo que se refleja en una biodisponibilidad de 12, 20 y 5 % respectivamente. Cuando hay inhibidores de CYP3A4 aumentan notoriamente sus niveles. Por otro lado, los fibratos son metabolizados por la CYP3A4 (excepto el fenofibrato) y compiten con las estatinas por el metabolismo hepático. Por ello, se estima que la combinación de fibratos con estatinas aumenta hasta 5 veces el riesgo de rabiomiolisis. (82)

Interacción estatinas con PCSK9: Muchos pacientes no logran su meta de concentración de LDL debido a una respuesta insuficiente, intolerancia al medicamento o ambas, y estos son los pacientes con riesgo de más eventos subsecuentes. En un estudio los inhibidores de PCSK9 redujeron en un 66% más la concentración de LDL versus los pacientes que recibieron placebo, ambos en tratamiento con estatinas. (83)

Las estatinas reducen el colesterol intracelular hepático, lo que aumenta la translocación nuclear de la proteína de unión al elemento regulador de esteroides 2 (SREBP-2), que activa los RLDL y la expresión del gen PCSK9 y aumenta los niveles circulantes de PCSK9. Como era de esperar, los niveles de PCSK9 y RLDL aumentan con la terapia con estatinas. El aumento de PCSK9 se une al RLDL y lo dirige hacia la degradación lisosomal en lugar de hacia el reciclaje regular, y por lo tanto tiene el potencial de limitar la eficacia de la reducción de LDL inducida por estatinas. (84)

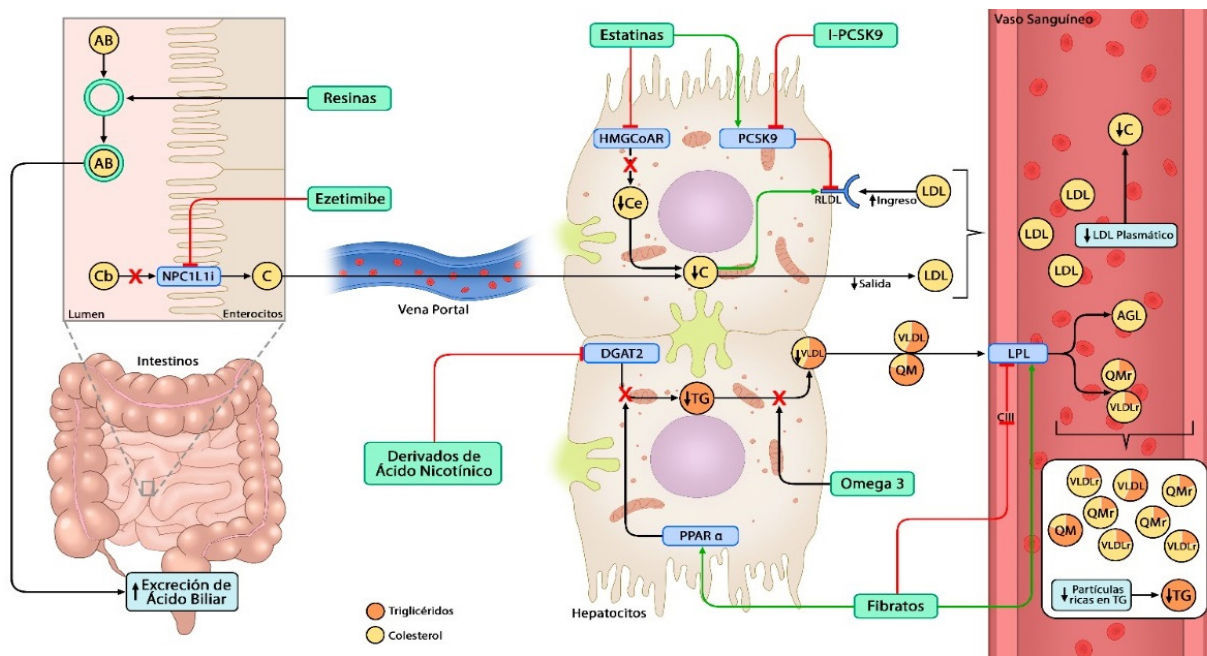


Figura 3. Mecanismos de la terapia farmacológica de dislipidemia.

Las resinas captan a los ácidos biliares en el lumen intestinal disminuyendo su absorción y aumentando la excreción de estos. Ezetimibe inhibe la acción de NPC1L1, disminuyendo la absorción de colesterol. Las estatinas inhiben la acción de la HMGCoAR, y a la vez estimulan a PCSK9 teniendo como efecto una disminución en la síntesis de colesterol endógeno, y aumento de la degradación de los receptores de LDL. Tanto la acción de ezetimibe como la de estatinas generan una disminución del colesterol intracelular, y, por ende, se estimula la acción de los receptores de LDL para que aumente el ingreso de LDL a la célula y además se genera una disminución de la salida al plasma. Por otro lado, el inhibidor de PCSK9 permite una disminución de la degradación de los receptores de LDL, y en efecto un aumento en el ingreso de LDL,

disminuyendo los valores de LDL plasmático. Los derivados del ácido nicotínico inhiben la acción de DGAT2, disminuyendo la síntesis de triglicéridos, mismo efecto que tienen los fibratos al ser agonistas de los PPAR alfa, esta disminución de los triglicéridos tiene como efecto una menor síntesis de VLDL. El omega 3 por su parte, también tiene su efecto en la disminución de la síntesis de VLDL. Los fibratos, dentro de sus mecanismos principales tiene acción en la disminución de la síntesis de triglicéridos, estimulación directa de la LPL e inhibición de apo CII, aumentando aún más la actividad de LPL. Estos mecanismos generarán un aumento de los VLDLr y QMr en relación a los VLDL y QM que tienen mayor porcentaje de triglicéridos, lo que, en consecuencia, llevará a una disminución de los triglicéridos en plasma. (Esta es una figura

original creada por los autores de esta revisión. Se autoriza por parte de los autores el uso y distribución de las imágenes incluidas en esta figura).

Discusión

La dislipidemia es la alteración de los lípidos en la sangre y la cual tiene una directa relación con la ECV. Los humanos tenemos 3 vías por las cuales el cuerpo metaboliza los lípidos tanto ingeridos como producidos y en todas estas vías el receptor de LDL juega un rol principal en la regulación, pero junto con el hay otros reguladores como la PSCK9, el NPC1L, DGAT1 y 2.

Los mecanismos por los cuales se elevan los lípidos en la sangre pueden ser primarios o secundarios, los primarios serán los que de alguna forma alteren cualquier regulador mencionado anteriormente, tanto por déficit, falta absoluta o incremento en sus funciones. Por otro lado, los mecanismos secundarios tenemos como principales agentes al hipotiroidismo, resistencia a la insulina, síndrome nefrótico, obesidad y alcohol.

Como se mencionó en el primer párrafo, la importancia de la dislipidemia radica en sus complicaciones y riesgos para la salud, por un lado, la hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo para la enfermedad aterosclerótica y la ECV. Por su lado la hipertrigliceridemia aumenta el riesgo en forma exponencial de padecer

una pancreatitis, el RCV asociado a hipertrigliceridemia todavía es discutido, algunos autores plantean que la HTG tiene una relación directamente proporcional por si sola con el aumento del RCV y otros dicen que su asociación al RCV es debido a la disminución de HDL y aumento de LDL.

En relación al tratamiento, se ha demostrado que hay dietas que ayudan y son eficientes en el manejo de la dislipidemia reduciendo las concentraciones plasmáticas de lípidos en la sangre y el ejercicio también tiene eficacia demostrada, estos cambios en el estilo de vida pueden también ser complementarios a la terapia farmacológica donde lo mas usado en Chile son las estatinas para el tratamiento de la hipercolesterolemia y los fibratos para la hipertrigliceridemia.

Agradecimientos

Se agradece a la Dra. Andrea Fiabane Salas y al Dr. Flavio Carrión por su contribución en la revisión técnica del presente artículo. Se agradece a Christian Eduardo Cardemil Canales por su contribución en el material gráfico del presente artículo. Se agradece a Benjamín Hermansen por su contribución en la traducción del presente artículo.

Contribución de autoría

C.J.F, F.D.U, J.I.B, B. A. Z y J.K. B han sido participes en el concepto, diseño, análisis, recolección de datos, escritura, redacción, elaboración de esquemas y figuras, así

como también, corrección del manuscrito habiendo participado tanto en la elaboración del resumen, introducción, metodología, cuerpo del escrito, discusión, conclusión y referencias de este.

Financiación

La investigación se desarrolló sin financiamientos externos.

Conflicto de intereses

Los autores expresan que no existen conflictos de interés al redactar el manuscrito.

Bibliografía

- Departamento de Epidemiología, División de Planificación Sanitaria S de SP. Encuesta nacional de salud 2016-2017 Segunda entrega de resultados. Ens 2016-2017. 2018;(Encuesta Nacional de Salud):50. http://www.ipsuss.cl/ipsuss/site/artic/20171122/asocfile/20171122142253/ens_2016_17_primeros_resultados.pdf
- Martin ISM, Yurrita LC, Jose Ciudad Cabanas M, Angeles Cuadrado Cenzual M, Cabria MH, Elisa Calle Puron M. Manejo del riesgo de enfermedad cardiovascular con leche enriquecida en esteroides en población joven adulta; ensayo clínico controlado aleatorizado y cruzado. Nutr Hosp. 2014;30(4):945-951. doi:10.3305/nh.2014.30.4.7654
- Pa CK. The effective history of critical theory: The reception history of Frankfurt school in Taiwan. Universitas (Stuttg). 2010;37(6):111-125.
- WHO. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014 (<http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/Js21756en/>). Geneva World Heal Organ. Published online 2014.
- Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. Kidney Int. 2016;90(1):41-52. doi:10.1016/j.kint.2016.02.026
- Santos-Gallego CG, Badimón JJ. Papel de la proteína transferidora de ésteres de colesterol en aterosclerosis: más preguntas que respuestas, más dudas que promesas. Rev Colomb Cardiol. 2012;19(4):180-183. doi:10.1016/s0120-5633(12)70128-6
- Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29(4):431-438. doi:10.1161/ATVBAHA.108.179564
- Alphonse PAS, Jones PJH. Revisiting Human Cholesterol Synthesis and Absorption: The Reciprocity Paradigm and its Key Regulators. Lipids. 2016;51(5):519-536. doi:10.1007/s11745-015-4096-7
- Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD. Effect of a Monoclonal Antibody to PCSK9 on LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2012 Mar 22;366(12):1108-18. doi: 10.1056/NEJMoa1105803.
- Shapiro MD, Minnier J, Tavori H, et al. Relationship between low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein(A) lowering in response to PCSK9 inhibition with evolocumab. J Am Heart Assoc. 2019;8(4). doi:10.1161/JAHA.118.010932
- Lin X, Racette SB, Ma L, Wallendorf M, Ostlund RE. Ezetimibe increases endogenous cholesterol excretion in humans. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017;37(5):990-996. doi:10.1161/ATVBAHA.117.309119
- Okour M, Brigandi RA, Tenero D. A population analysis of the DGAT1 inhibitor GSK3008356 and its effect on endogenous and meal-induced triglyceride turnover in healthy subjects. Fundam Clin Pharmacol. 2019;33(5):567-580. doi:10.1111/fcp.12455
- Gidding SS, Champagne MA, De Ferranti SD, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2015;132(22):2167-2192. doi:10.1161/CIR.0000000000000297
- Futema M, Plagno V, Li KW, et al. Whole exome sequencing of familial hypercholesterolemia patients negative for LDLR/APOB/PCSK9 mutations. J Med Genet. 2014;51(8):537-544. doi:10.1136/jmedgenet-2014-102405
- Richard C, Couture P, Desroches S, et al. Effect of the Mediterranean diet with and without weight loss on surrogate markers of cholesterol homeostasis in men with the metabolic syndrome. Br J Nutr. 2012;107(5):705-711. doi:10.1017/S0007114511003436

16. Tavori H, Fan D, Blakemore JL, et al. Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and cell surface low-density lipoprotein receptor evidence for a reciprocal regulation. *Circulation*. 2013;127(24):2403-2413. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001592
17. Reyes-Soffer G, Pavlyha M, Ngai C, et al. Effects of PCSK9 inhibition with alirocumab on lipoprotein metabolism in healthy humans. *Circulation*. 2017;135(4):352-362. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025253
18. Chora JR, Medeiros AM, Alves AC, Bourbon M. Analysis of publicly available LDLR, APOB, and PCSK9 variants associated with familial hypercholesterolemia: Application of ACMG guidelines and implications for familial hypercholesterolemia diagnosis. *Genet Med*. 2018;20Chora, J(6):591-598. doi:10.1038/gim.2017.151
19. Westerterp M, Murphy AJ, Wang M, et al. Deficiency of ATP-binding cassette transporters a1 and g1 in macrophages increases inflammation and accelerates atherosclerosis in mice. *Circ Res*. 2013;112(11):1456-1465. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.301086
20. Suehiro T, Ikeda Y. Tangier disease. *Nippon rinsho Japanese J Clin Med*. 2012;65 Suppl 7(5):604-607.
21. He X. Sitosterolemia : Inherited Disorder of Plant Sterols Absorption and Biliary Excretion. :4-6.
22. Hegele RA, Berberich AJ, Ban MR, et al. Clinical and biochemical features of different molecular etiologies of familial chylomicronemia. *J Clin Lipidol*. 2018;12(4):920-927.e4. doi:10.1016/j.jacl.2018.03.093
23. Surendran RP, Visser ME, Heemelaar S, et al. Mutations in LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1 and LMF1 in patients with severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med*. 2012;272(2):185-196. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02516.x
24. Voss C V., Davies BSJ, Tat S, et al. Mutations in lipoprotein lipase that block binding to the endothelial cell transporter GPIHBP1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(19):7980-7984. doi:10.1073/pnas.1100992108
25. Rios JJ, Shastri S, Jasso J, et al. Deletion of GPIHBP1 causing severe chylomicronemia. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(3):531-540. doi:10.1007/s10545-011-9406-5
26. Goulbourne CN, Gin P, Tatar A, et al. The GPIHBP1-LPL complex is responsible for the margination of triglyceride-rich lipoproteins in capillaries. *Cell Metab*. 2014;19(5):849-860. doi:10.1016/j.cmet.2014.01.017
27. Oliva CP, Carubbi F, Schaap FG, Bertolini S, Calandra S. Hypertriglyceridaemia and low plasma HDL in a patient with apolipoprotein A-V deficiency due to a novel mutation in the APOA5 gene. *J Intern Med*. 2008;263(4):450-458. doi:10.1111/j.1365-2796.2007.01912.x
28. Merkel M, Loeffler B, Kluger M, et al. Apolipoprotein AV accelerates plasma hydrolysis of triglyceride-rich lipoproteins by interaction with proteoglycan-bound lipoprotein lipase. *J Biol Chem*. 2005;280(22):21553-21560. doi:10.1074/jbc.M411412200
29. Ahmad Z, Banerjee P, Hamon S, et al. Inhibition of Angiopoietin-Like Protein 3 with a Monoclonal Antibody Reduces Triglycerides in Hypertriglyceridemia. *Circulation*. 2019;140(6):470-486. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039107
30. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, et al. Targeting APOC3 in the Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2200-2206. doi:10.1056/nejmoa1400284
31. Jung KY, Ahn HY, Han SK, Park YJ, Cho BY, Moon MK. Association between thyroid function and lipid profiles, apolipoproteins, and high-density lipoprotein. Jung KY, Ahn HY, Han SK, Park YJ, Cho BY, Moon MK. Association between thyroid function and lipid profiles, apolipoproteins, and high-density lipoprotein. *J Clin Lipidol*. 2017;11(6):1347-1353. doi:10.1016/j.jacl.2017.08.015
32. Bonde Y, Breuer O, Lütjohann D, Sjöberg S, Angelin B, Rudling M. Thyroid hormone reduces PCSK9 and stimulates bile acid synthesis in humans. *J Lipid Res*. 2014;55(11):2408-2415. doi:10.1194/jlr.M051664
33. Pavlic M, Xiao C, Szeto L, Patterson BW, Lewis GF. Insulin acutely inhibits intestinal lipoprotein secretion in humans in part by suppressing plasma free fatty acids. *Diabetes*. 2010;59(3):580-587. doi:10.2337/db09-1297
34. Nogueira JP, Maraninchi M, Béliard S, et al. Absence of acute inhibitory effect of insulin on chylomicron production in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(4):1039-1044. doi:10.1161/ATVBAHA.111.242073
35. Caron S, Verrijken A, Mertens I, et al. Transcriptional activation of apolipoprotein CIII expression by glucose may contribute to diabetic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(3):513-519. doi:10.1161/ATVBAHA.110.220723

36. Kathiresan S, Otvos JD, Sullivan LM, et al. Increased small low-density lipoprotein particle number: A prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2006;113(1):20-29. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.567107
37. Ruggerenti P, Mise N, Pisoni R, et al. Diverse effects of increasing lisinopril doses on lipid abnormalities in chronic nephropathies. *Circulation*. 2003;107(4):586-592. doi:10.1161/01.CIR.0000047526.08376.80
38. Vaziri ND, Yuan J, Ni Z, Nicholas SB, Norris KC. Lipoprotein lipase deficiency in chronic kidney disease is accompanied by down-regulation of endothelial GPIHBP1 expression. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16(2):238-243. doi:10.1007/s10157-011-0549-3
39. Liu S, Vaziri ND. Role of PCSK9 and IDOL in the pathogenesis of acquired LDL receptor deficiency and hypercholesterolemia in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(3):538-543. doi:10.1093/ndt/gft439
40. Lafferty MJ, Bradford KC, Erie DA, Neher SB. Angiotensin-like protein 4 inhibition of lipoprotein lipase: Evidence for reversible complex formation. *J Biol Chem*. 2013;288(40):28524-28534. doi:10.1074/jbc.M113.497602
41. Zhang Y, Hong JY, Rockwell CE, Copple BL, Jaeschke H, Klaassen CD. Effect of bile duct ligation on bile acid composition in mouse serum and liver. *Liver Int*. 2012;32(1):58-69. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02662.x
42. Ferslew BC, Xie G, Johnston CK, et al. Altered Bile Acid Metabolome in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2015;60(11):3318-3328. doi:10.1007/s10620-015-3776-8
43. Bechmann LP, Kocabayoglu P, Sowa JP, et al. Free fatty acids repress small heterodimer partner (SHP) activation and adiponectin counteracts bile acid-induced liver injury in superobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2013;57(4):1394-1406. doi:10.1002/hep.26225
44. Yu L, Hammer RE, Li-Hawkins J, et al. Disruption of Abcg5 and Abcg8 in mice reveals their crucial role in biliary cholesterol secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(25):16237-16242. doi:10.1073/pnas.252582399
45. Gylling H, Miettinen TA. Cholesterol absorption, synthesis, and LDL metabolism in NIDDM. *Diabetes Care*. 1997;20(1):90-95. doi:10.2337/diacare.20.1.90
46. Clemente-Postigo M, Queipo-Ortuño MI, Fernandez-Garcia D, Gomez-Huelgas R, Tinahones FJ, Cardona F. Adipose tissue gene expression of factors related to lipid processing in obesity. *PLoS One*. 2011;6(9):3-10. doi:10.1371/journal.pone.0024783
47. Mudráková E, Poledne R, Kovář J. Postprandial triglyceridemia after single dose of alcohol in healthy young men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(3):183-188. doi:10.1016/j.numecd.2011.05.003
48. Zemánková K, Makoveichuk E, Vlasáková Z, Olivecrona G, Kovář J. Acute alcohol consumption downregulates lipoprotein lipase activity in vivo. *Metabolism*. 2015;64(11):1592-1596. doi:10.1016/j.metabol.2015.08.016
49. Zhong W, Zhao Y, Tang Y, et al. Chronic alcohol exposure stimulates adipose tissue lipolysis in mice: Role of reverse triglyceride transport in the pathogenesis of alcoholic steatosis. *Am J Pathol*. 2012;180(3):998-1007. doi:10.1016/j.ajpath.2011.11.017
50. Formisano E, Pasta A, Cremonini AL, et al. Efficacy of Nutraceutical Combination of Monacolin K, Berberine, and Silymarin on Lipid Profile and PCSK9 Plasma Level in a Cohort of Hypercholesterolemic Patients. *J Med Food*. 2020;23(6):658-666. doi:10.1089/jmf.2019.0168
51. Santovito D, Marcantonio P, Mastroiacovo D, et al. High dose rosuvastatin increases ABCA1 transporter in human atherosclerotic plaques in a cholesterol-independent fashion. *Int J Cardiol*. 2020;299(xxxx):249-253. doi:10.1016/j.ijcard.2019.07.094
52. Murphy AA, Palinski W, Rankin S, Morales AJ, Parthasarathy S. Macrophage scavenger receptor(s) and oxidatively modified proteins in endometriosis. *Fertil Steril*. 1998;69(6):1085-1091. doi:10.1016/S0015-0282(98)00088-0
53. Engelbert AK, Soukup ST, Roth A, et al. Isoflavone supplementation in postmenopausal women does not affect leukocyte LDL receptor and scavenger receptor CD36 expression: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(9):2008-2019. doi:10.1002/mnfr.201600019
54. Gao S, Zhao D, Wang M, et al. Association Between Circulating Oxidized LDL and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Meta-analysis of Observational Studies. *Can J Cardiol*. 2017;33(12):1624-1632. doi:10.1016/j.cjca.2017.07.015

55. Wang L, Tao L, Hao L, et al. A moderate-fat diet with one avocado per day increases plasma antioxidants and decreases the oxidation of small, dense LDL in adults with overweight and obesity: A randomized controlled trial. *J Nutr.* 2020;150(2):276-284. doi:10.1093/jn/nxz231
56. Song G, Lin Q, Zhao H, et al. Hydrogen activates atp-binding cassette transporter a1-dependent efflux ex vivo and improves high-density lipoprotein function in patients with hypercholesterolemia: A double-blinded, randomized, and placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(7):2724-2733. doi:10.1210/jc.2015-1321
57. Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2019;5(1):1-18. doi:10.1038/s41572-019-0106-z
58. Watts GF, Ooi EMM, Chan DC. Demystifying the management of hypertriglyceridaemia. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(11):648-661. doi:10.1038/nrcardio.2013.140
59. Peng J, Luo F, Ruan G, Peng R, Li X. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1). doi:10.1186/s12944-017-0625-0
60. Kyriakidis AV, Karydakis P, Neofytou N, et al. Plasmapheresis in the management of acute severe hyperlipidemic pancreatitis: Report of 5 cases. *Pancreatology.* 2005;5(2-3):201-204. doi:10.1159/000085272
61. Noel P, Patel K, Durgampudi C, et al. Peripancreatic fat necrosis worsens acute pancreatitis independent of pancreatic necrosis via unsaturated fatty acids increased in human pancreatic necrosis collections. *Gut.* 2016;65(1):100-111. doi:10.1136/gutjnl-2014-308043
62. Navina S, Acharya C, DeLany JP, et al. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med.* 2011;3(107). doi:10.1126/scitranslmed.3002573
63. Acharya C, Navina S, Singh VP. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis. *Pancreatology.* 2014;14(5):403-408. doi:10.1016/j.pan.2014.06.004
64. Zádori N, Gede N, Antal J, et al. EarLy Elimination of Fatty Acids iN hypertriglyceridemia-induced acuTe pancreatitis (ELEFANT trial): Protocol of an open-label, multicenter, adaptive randomized clinical trial. *Pancreatology.* 2020;20(3):369-376. doi:10.1016/j.pan.2019.12.018
65. Patel K, Trivedi RN, Durgampudi C, et al. Lipolysis of visceral adipocyte triglyceride by pancreatic lipases converts mild acute pancreatitis to severe pancreatitis independent of necrosis and inflammation. *Am J Pathol.* 2015;185(3):808-819. doi:10.1016/j.ajpath.2014.11.019
66. Vincent MJ, Allen B, Palacios OM, Haber LT, Maki KC. Meta-regression analysis of the effects of dietary cholesterol intake on LDL and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(1):7-16. doi:10.1093/ajcn/nqy273
67. Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Varady KA. Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans. *Obesity.* 2013;21(7):1370-1379. doi:10.1002/oby.20353
68. Guo W, Kawano H, Piao L, Itoh N, Node K, Sato T. Effects of aerobic exercise on lipid profiles and high molecular weight adiponectin in Japanese workers. *Intern Med.* 2011;50(5):389-395. doi:10.2169/internalmedicine.50.4380
69. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- Or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: The LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;311(18):1870-1882. doi:10.1001/jama.2014.4030
70. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: Evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;316(19):2008-2024. doi:10.1001/jama.2015.15629
71. Chen F, Maridakis V, O'Neill EA, et al. The effects of simvastatin treatment on plasma lipid-related biomarkers in men with dyslipidaemia. *Biomarkers.* 2011;16(4):321-333. doi:10.3109/1354750X.2011.561367
72. Qu H, Guo M, Chai H, Wang WT, Ga ZY, Shi DZ. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(19):1-11. doi:10.1161/JAHA.118.009835
73. Brønden A, Mikkelsen K, Sonne DP, Hansen M, Våben C, Gabe MN, Rosenkilde M, Tremaroli V, Wu H, Bäckhed F, Rehfeld JF, Holst JJ, Vilsbøll T, Knop FK. Glucose-lowering effects and mechanisms of the bile acid-sequestering resin sevelamer. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Jul;20(7):1623-1631. doi: 10.1111/dom.13272. Epub 2018 Mar 26. PMID: 29493868.

74. Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Watts GF, Golledge J. Impact of fibrate therapy on plasma plasminogen activator inhibitor-1: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2015;240(1):284-296. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.016
75. Laurant B, Taggart AKP, Tata JR, et al. Niacin lipid efficacy is independent of both the niacin receptor GPR109A and free fatty acid suppression. *Sci Transl Med*. 2012;4(148). doi:10.1126/scitranslmed.3003877
76. Hu M, Chu WCW, Yamashita S, et al. Liver fat reduction with niacin is influenced by DGAT-2 polymorphisms in hypertriglyceridemic patients. *J Lipid Res*. 2012;53(4):802-809. doi:10.1194/jlr.P023614
77. Ginsberg HN, Reyes-Soffer G. Niacin: A long history, but a questionable future. *Curr Opin Lipidol*. 2013;24(6):475-479. doi:10.1097/MOL.000000000000017
78. Casanova MA, Medeiros F, Trindade M, Cohen C, Oigman W, Neves MF. Omega-3 fatty acids supplementation improves endothelial function and arterial stiffness in hypertensive patients with hypertriglyceridemia and high cardiovascular risk. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11(1):10-19. doi:10.1016/j.jash.2016.10.004
79. Kim CH, Han KA, Yu J, et al. Efficacy and Safety of Adding Omega-3 Fatty Acids in Statin-treated Patients with Residual Hypertriglyceridemia: ROMANTIC (Rosuvastatin-OMacor iN residual hyperTrIglyCeridemia), a Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Trial. *Clin Ther*. 2018;40(1):83-94. doi:10.1016/j.clinthera.2017.11.007
80. Stroes ESG, Susekov A V., de Bruin TWA, Kvarnström M, Yang H, Davidson MH. Omega-3 carboxylic acids in patients with severe hypertriglyceridemia: EVOLVE II, a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Lipidol*. 2018;12(2):321-330. doi:10.1016/j.jacl.2017.10.012
81. Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Watts GF, Serban MC, Banach M. Comparison of the effects of fibrates versus statins on plasma lipoprotein(a) concentrations: A systematic review and meta-analysis of head-to-head randomized controlled trials. *BMC Med*. 2017;15(1):1-14. doi:10.1186/s12916-017-0787-7
82. Franco D, Henao Y, Monsalve M, Gutiérrez F, Hincapié J, Amariles P. Interacciones medicamentosas de agentes hipolipemiantes: Aproximación para establecer y valorar su relevancia clínica. Revisión estructurada. *Farm Hosp*. 2013;37(6):539-557. doi:10.7399/FH.2013.37.6.1077
83. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): A randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 stu. *Lancet*. 2012;380(9858):2007-2017. doi:10.1016/S0140-6736(12)61770-X
84. Welder G, Zineh I, Pacanowski MA, Troutt JS, Cao G, Konrad RJ. High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol. *J Lipid Res*. 2010;51(9):2714-2721. doi:10.1194/jlr.M008144

Retrato de la Cuenca Media-alta del Río Atrato, una aproximación desde la historia ambiental

Portrait of the Upper-Middle Basin of the Atrato River, an approach from environmental history

Mayra Alejandra García Jurado¹, Wilson Hernando Soto Urrea²

Resumen

Introducción. Este artículo expone una aproximación a la historia ambiental de la cuenca media-alta del Río Atrato. Bajo el paradigma interpretativo de las ciencias sociales, se toman las nociones culturales alrededor del Río como objeto de estudio, lo que permitió entender la relación bilateral entre naturaleza y sociedad en el territorio. **Metodología.** Para lograr este cometido se sistematizaron y analizaron fuentes primarias (testimonios y leyes) y secundarias (literatura académica). **Resultados.** De esta manera se concretaron tres hitos históricos que encierran la representación de diversos actores sociales sobre la fuente hídrica (1. Como un recurso fluvial a investigar y colonizar; 2. Cómo una fuente de explotación de oro; 3. Como parte fundamental de la supervivencia humana). El ejercicio permitió narrar la historia del Río Atrato desde la acción antrópica, aportando así a la comprensión del impacto de las acciones humanas en la naturaleza. **Conclusiones.** Finalmente, se concluye que las comunidades étnicas son quienes han construido una relación más consciente con el Río y es justamente por ello que se recomienda priorizar sus propuestas y acciones para dar una ejecución más eficaz a los dictámenes de la Sentencia T622 de 2016, desde la cual se concibe al Río Atrato como una entidad sujeta de derechos.

Palabras clave: Aguas Territoriales, Historia Natural, Minería, Medio Ambiente, Etnicidad.

1. Universidad Santo Tomás.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2181-054X>
Correo electrónico: mayra.garcia@usantotomas.edu.co

2. Universidad Santo Tomás.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0139-0544>
Correo electrónico: wilsonsoto@usantotomas.edu.co

Abstract

Introduction. This article presents an approach to the environmental history of the upper-middle basin of the Atrato River. Under the interpretive paradigm of the social sciences, the cultural notions around the River are taken as an object of study, which allowed us to understand the bilateral relationship between nature and society in the territory. **Methodology.** To achieve this task, primary sources (testimonies and laws) and secondary sources (academic literature) were systematized and analyzed. **Results.** In this way, three historical milestones were achieved that enclose the representation of various social actors on the water source (1. As a river resource to be investigated and colonized; 2. As a source of gold exploitation; 3. As a fundamental part of the human survival). The exercise allowed narrating the history of the Atrato River from anthropic action, thus contributing to the understanding of the impact of human actions on nature. **Conclusions.** Finally, it is concluded that the ethnic communities are the ones who have built a more conscious relationship with the River and it is precisely for this reason that it is recommended to prioritize their proposals and actions to give a more effective execution to the opinions of Judgment T622 of 2016, from which the Atrato River is conceived as an entity subject to rights.

Keywords: Territorial Waters, Natural history, Mining, Environment, Ethnicity.

**Este artículo de investigación hace parte del proyecto “Seguridad humana y paz territorial: mecanismos de reparación, recuperación y preservación del impacto ambiental por el conflicto armado en Río Quito y Quibdó, Chocó” en el marco de la Convocatoria 872 de 2020 “Hacia una mayor comprensión del conflicto armado, las víctimas y la historia reciente de Colombia”, financiada por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación y el Centro de Memoria Histórica - CNMH - y ejecutado por los grupos de investigación Aletheia (A1) e IESHFAZ (C) de la Universidad Santo Tomás y el grupo de investigación “Memoria Histórica, Construcción de Paz, Derechos Humanos, DICA y Justicia” (C) de la Escuela Superior de Guerra “General Rafael Reyes Prieto”.*

Introducción

*A mi gente atrateña
Aquí les vengo a contar
Que la suerte del Atrato
Se ha cambiado de verdad
La sentencia es novedosa
Y nos reta en verdad
Para que lo que ordena
Se pueda implementar
Habla de diversidad Étnica y cultural
Y no podía faltar
Una que's la natural
Sterlin Londoño Palacios (s.f.)*

En el Departamento del Chocó, una de las zonas más lluviosas del planeta, se encuentra la columna vertebral de la Región: el Río Atrato, un sistema hídrico complejo, no solo por sus características físicas, geográficas y ecosistémicas, sino también por el valor, cultural, ancestral e industrial que la actividad humana le ha otorgado con el paso de los años. Su nacimiento se ubica en el Carmen del Atrato (Chocó) y su desemboca en el Golfo de Urabá (convergencia entre los departamentos de Chocó, Córdoba y Antioquia), en la actualidad cuenta con una longitud de 750 km y se considera uno de los ríos más caudalosos del planeta porque puede llegar a descargar hasta 5000 m³/seg de agua dulce (1).

El cauce y la margen del Río Atrato, que se divide en tres cuencas: alta, media y baja, contienen una maravillosa biodiversidad (flora del bosque tropical húmedo, aves de

grupos migratorios, especies ícticas, entre otras) y también recursos minerales (principalmente platino y oro). Las características biogeográficas del Río y la perspectiva antropocentrista desde la cual se ordena la dinámica humano-naturaleza, ha concentrado la actividad humana en la explotación de recursos naturales con fines económicos.

La ejecución de actividades de explotación minera se evidencia desde la llegada de colonos españoles al territorio a mediados del siglo XIV y se ha perpetuado hasta el día de hoy, situación que ha causado un grave conflicto socio-ambiental en los territorios por los que pasa el Río, especialmente en los municipios aledaños a su cuenca media (Paimadó, San Isidro, Río Quito).

Para comprender las causas de esta problemática, en este artículo se realiza una aproximación histórico-situacional de las relaciones entre el Río Atrato y los diversos actores humanos que han impactado sobre su naturaleza. La historia ambiental se toma como un marco interpretativo desde el cuál es posible explicar las representaciones que se le han otorgado a este paisaje, de esta manera es posible entender los valores y significados; además de las rupturas y continuidades desde los cuáles se fundamentan las acciones que la sociedad ha ejercido sobre el Río.

El anterior cometido se logró a partir de la sistematización de fuentes primarias (leyes, mapas e ilustraciones), de fuentes secunda-

rias (bibliografía académica e informes) y de fuentes orales (testimonios). El análisis de las fuentes se realizó desde una línea de la historia ambiental que concibe las nociones culturales de un espacio o ecosistema particular como discursos que contiene información sobre las actuaciones que la sociedad tiene frente a la naturaleza. Así fue posible diferenciar las concepciones/actuaciones según variables como la etnia, el género y la cultura (2).

Los estudios alrededor del Río Atrato se han concentrado en 3 líneas. La primera se trata de estudios técnicos, que desde métodos de las ciencias naturales determinaron distribuciones de especies en el ecosistema (3-5), niveles hidro climáticos (6), niveles de contaminación en especies consumidas por la población (7) e impacto ambiental de la actividad minera (8,9). Estos estudios confirman que el Río Atrato se encuentra en condiciones ecosistémicas graves, pues los procesos históricos de explotación de platino y oro han aumentado los niveles de sustancias tóxicas como el mercurio, que terminan contaminando el agua, los alimentos, la fauna y la flora.

En una segunda línea se encuentra una perspectiva desde las ciencias sociales, se observan estudios que contienen un contexto histórico, social, cultural y jurídico que surge a partir de la actividad minera y la relación de esta actividad con la situación de las comunidades negras e indígenas (10-15). Se observa que ese primer acerca-

miento echa luz sobre la relación de los habitantes de Río Quito con la minería, pues siempre ha estado presente como actividad económica primaria, sin embargo, la llegada de la minería industrializada y la ausencia Estatal han generado dinámicas sociales informales que giran alrededor de la explotación minera y el recaudo económico de la misma y que resultan en disputas, violencia e inseguridad dentro del territorio.

Por último, se evidenció una línea de estudios jurídicos (16-18) que analizan la figura legal del Río Atrato, desde las movilizaciones y acciones de comunidades que exigieron sus derechos bioculturales. Este tipo de investigaciones también analizan la manera más óptima para lograr el ejercicio del derecho por parte del Río y afirman que los actores étnicos son fundamentales para llevar a cabo las acciones necesarias de recuperación, prevención y mitigación de los daños en su ecosistema.

El anterior ejercicio permite afirmar que los esfuerzos académicos que contemplan el Río Atrato como protagonista se han venido enfocando en el análisis de sus niveles de contaminación, en las implicaciones de esa problemática para la economía y la salud de la población aledaña y, por otro lado, en el estudio de la Sentencia T-622 respecto a su aplicación y seguimiento. Las investigaciones sobre historia ambiental no han tenido el protagonismo suficiente dentro de la historiografía (19). Es por ello que en este texto se acudirá a

unos lentes novedosos, la historia ambiental, para aportar a la comprensión compleja de las problemáticas actuales, tarea que también sirve como material de consulta para la toma de decisiones.

La historia ambiental es una corriente interdisciplinar entre las ciencias naturales y las ciencias sociales que se origina en la década de los 60 gracias a la preocupación por la crisis climática, la cual resultó en la consolidación de un movimiento ecologista que tuvo gran influencia en la política y en la académica. Para fines de este artículo se parte de la definición de historia ambiental que entiende una relación interconectada entre todas las especies que habitan el planeta tierra, incluyendo a los seres humanos.

“...se reconoce que, antes que homo economicus, agente cultural, homo religiosus, o cualquier otra atribución que la interacción cultural estratifica en él, el ser humano es un mamífero biológicamente adaptable a condiciones cambiantes. En otras palabras, la postura de la historia ambiental requiere admitir –con una humildad que no le hace gracia a quienes piensan en el ser humano como el centro del universo con derecho a dominarlo– la condición biológica básica del mismo, sin que esto signifique negar el poder que la cultura y la vida en sociedad ejercen al moldear las formas tan particulares en las que cada uno, en cada tiempo construye su interacción con los ecosistemas” (20)

Esta perspectiva permite entender la naturaleza, no como elemento estático, sino como agente de la historia que muta de manera correlacional con a las disposiciones sociales (1) es decir, que “si la historia ambiental “naturaliza” la sociedad, por un lado, también “culturaliza” la naturaleza por otro lado” (20). Como referente de análisis conceptual se sigue el camino propuesto por McNeill (21), quien propone la cultura como una línea de la historia ambiental desde la cual se posible estudiar las relaciones mutuas entre humanos y naturaleza a partir de las representaciones e imágenes de la naturaleza plasmadas en el arte y la literatura. El objetivo entonces es señalar los cambios de paradigma cultural que se han construido alrededor del Río Atrato.

Metodología

Para el desarrollo de este artículo se aplicó una metodología cualitativa, se parte de un razonamiento inductivo (22) para comprender la problemática particular del Río Atrato. La técnica utilizada fue el análisis de caso, a partir de una revisión e interpretación de fuentes bibliográficas y fuentes orales de habitantes de Río Quito y Quibdó se construyó una narrativa compleja para comprender los valores, representaciones y significados del Río y el consecuente accionar humano que surge a partir de los anteriores elementos.

Para lograr el anterior cometido se contemplan como referencias las disertaciones realizadas por Lasso (23) y Sierra (24), quienes narran la historia desde un punto de vista interdisciplinar que se concentra en experiencias tradicionalmente omitidas por la historiografía y que hace uso de imágenes como material de análisis.

El Estudio de Caso es una metodología que opta por un análisis a profundidad de una

unidad particular, para ello se debe presentar la naturaleza del caso, su contexto histórico y su relación con otros casos (25). En esta ocasión la unidad particular es el Río Atrato, que se analiza a partir de la perspectiva de los seres humanos que tienen una relación directa con este recurso hídrico.

El proceso de recolección y análisis de datos se desarrolló de la siguiente manera:

Tabla 1. Recolección de datos.

Fase	Descripción
1. Recolección de fuentes bibliográficas	Búsqueda de fuentes académicas, jurídicas e históricas en bases de datos académicas (Google académico, Scopus, WOS, Redalyc, Scielo, Dialnet)
2. Sistematización de fuentes académicas	Lectura y categorización de fuentes académicas a partir de líneas investigativas.
3. Selección de fragmentos de fuentes orales	Selección de fragmentos de fuentes orales tomadas del trabajo de campo realizado por el equipo de investigación del proyecto “Seguridad humana y paz territorial: mecanismos de reparación, recuperación y preservación del impacto ambiental por el conflicto armado en Río Quito y Quibdó, Chocó”
4. Análisis de fuentes (bibliográficas-orales)	Identificación de temas emergentes en las fuentes bajo el marco conceptual de la historia ambiental

Resultados

Las primeras apariciones del Río Atrato: Un recurso a conocer y controlar

La región del Chocó es un territorio históricamente abandonado por el Estado. Existen pocos registros que den cuenta de la

representación que los primeros habitantes de Chocó, los Emberá Katío, tuvieron del Río antes de la llegada de los españoles. Sin embargo, se conoce estos pobladores concibieron el Río como fuente de hidratación y alimento, como vía para la movilidad y como origen de la existencia humana (26).

La llegada de los primeros colonos a los territorios aledaños al Río fue compleja, pues la resistencia de las comunidades indígenas fue tal que sólo hasta finales del siglo XVI se logró la entrada de españoles al territorio

(27). La principal intención de los colonos era la de conocer el territorio para controlar los recursos y el comercio (29), Chocó era observado como una zona fronteriza (30).

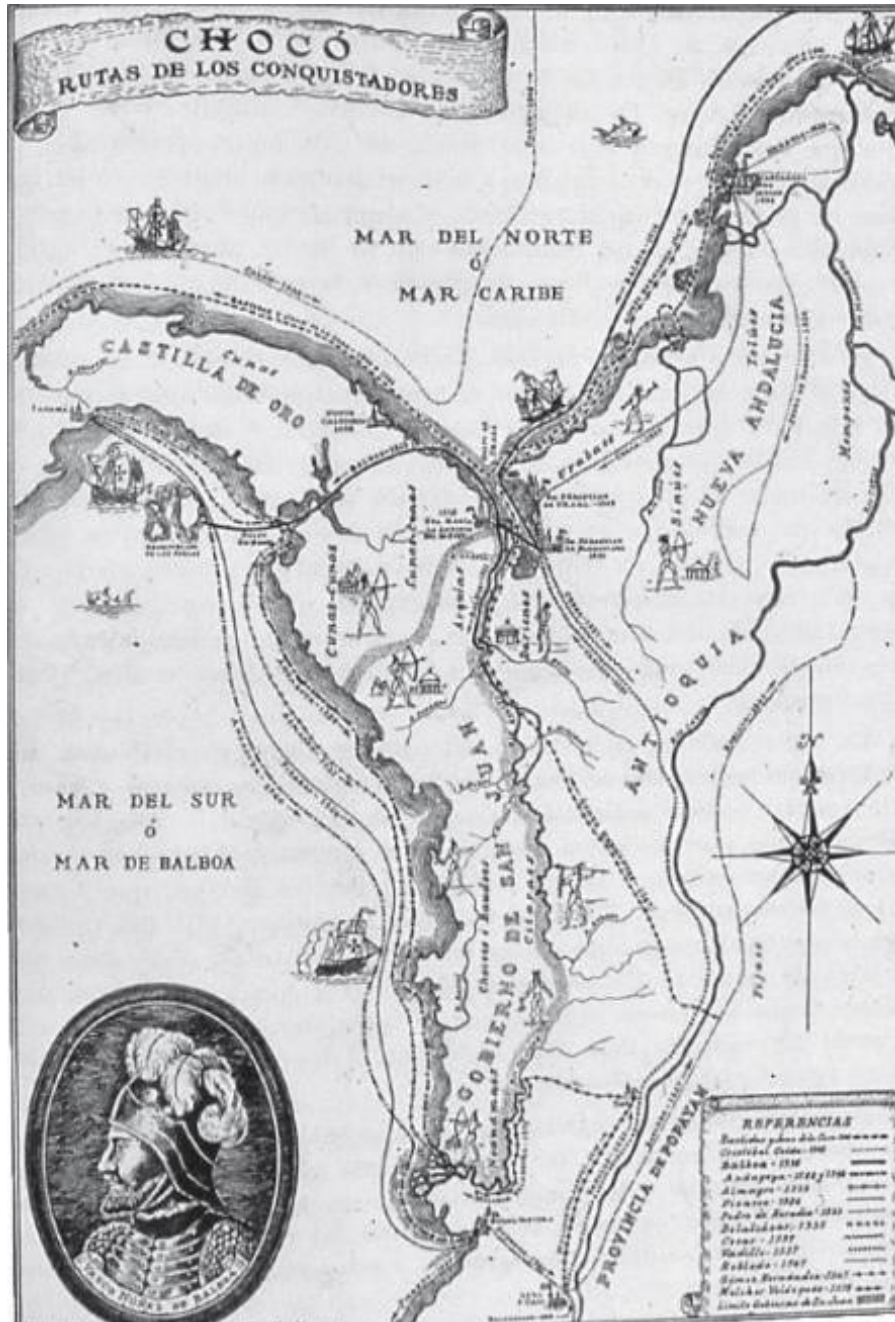


Figura 1. Mapa colonial de Chocó. **Fuente:** Geografía económica de Colombia, 1943.

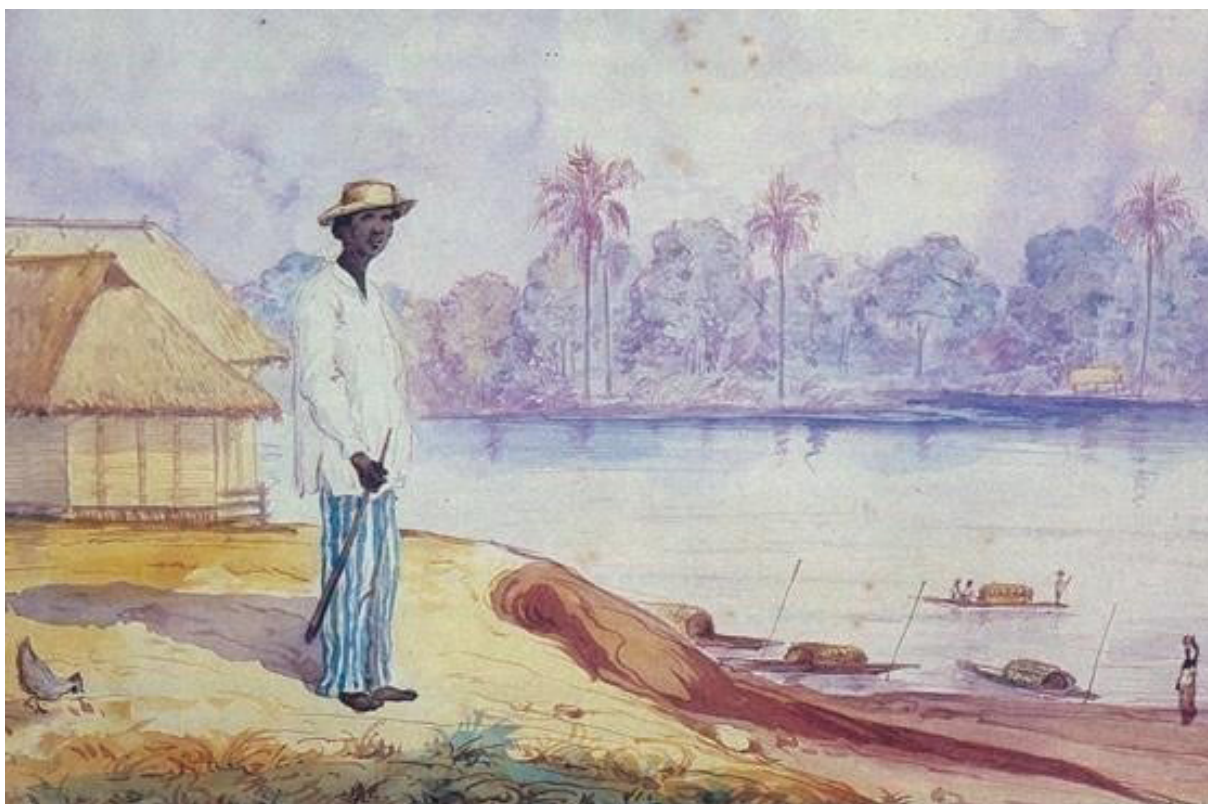
Tal fue el interés de la corona española por capitalizarlos recursos que proporciona el río, que es posible afirmar que el proceso de evangelización se aplicó con meros intereses económicos. Pues al homogenizar y conocer a la población se tiene más control de la misma.

En la Figura 1 se puede observar la manera en que los españoles representaron la región del Chocó: una frontera boscosa y salvaje que contiene oro, la figuración de los indígenas en posición de ataque y con armas hechizas re afirma el planteamiento de Isacson (31), quien aseguró que en su momento las comunidades indígenas defendieron su territorio hasta la propia muerte. Por su parte, el golfo esta denominado como “castilla de oro” haciendo alusión a la cantidad de este mineral en el territorio. Esta narrativa se transformó de manera radical la representación del espacio y la relación del mismo con sus habitantes nativos empezó un proceso de cambio que ha avanzado rápidamente hasta el siglo XXI. El fundamento que ha dado rudo a la transformación de la perspectiva y acción humana sobre el Río es la generación de capital a partir de la explotación de los minerales que se encuentran en el afluente, en especial de oro. Las prácticas alrededor de la actividad minera, principalmente la industrializada (que utiliza dragas y dragones) han resultado en una grave contaminación por mercurio y en la destrucción del lecho del Río Atrato, situación que viene

afectando la salud de los pobladores, el tejido social, la economía y la gobernabilidad del territorio.

En la época colonial, se solían hacer viajes de expediciones para conocer el nuevo territorio, el primero del cual se tiene registro es Vasco Núñez de Balboa, un explorador y militar que navega por lo que hoy conocemos como el Río Atrato en 1511 (31).

Los estudios científicos y cartográficos en la zona concretaron los planes de exploración del Virreinato, por lo que a finales del siglo XVII se realizó una migración forzada de esclavos (32) para que fueran la mano de obra de las actividades relacionadas con la minería. Entonces, es en el siglo XVII cuando inicia la relación entre comunidades negras e indígenas. Pronto las nuevas generaciones de comunidades negras se adaptaron al territorio, aprendiendo de la experiencia de los indígenas, por ejemplo, con el manejo de las canoas sobre el Río (33).



Alcalde de Tebada, provincia del Chocó. Manuel María Paz, acuarela, 1853.

Figura 2. Acuarela del Alcalde de Tebata, Chocó 1853. **Fuente:** Acuarela de Manuel María Paz. Biblioteca del Banco de la República

El Río Atrato más allá del oro: una relación de supervivencia

Ya para finales del siglo XIX, las comunidades negras representaban el mayor porcentaje de población en el centro urbano de la Región, Quibdó. Esto significó una apropiación del territorio y la entrada de un nuevo actor para el Río Atrato. El recurso hídrico empieza a cumplir un papel primordial en este sector de la población, no solo es un proveedor directo de recursos. Además, con la aplicación de técnicas mile-

narias, como el barequeo, se inicia un vínculo más dependiente con el Río, pues el uso de la batea para separar los materiales minerales de los restos de arena se convierte en una actividad para obtener recursos económicos y también en una actividad de socialización.

Según Valencia, *et.al.* (34) “Se entiende por minería artesanal, ancestral o barequeo, en la acepción más generalizada, que consiste en la explotación de depósitos minerales a pequeña escala, en la que se

utilizan métodos manuales -transmitidos de generación en generación- o con ayuda de equipos muy sencillos, por lo general elaborados por los mismos mineros, pa-

rala extracción de los metales. Esta es la clase de minería -minería de subsistencia- que realizan las comunidades étnicas y los campesinos desde hace siglos”.



Figura 3. Batea. **Fuente:** Biblioteca del Banco de la República.

Esta técnica se llevó a cabo durante siglos y no fue sino hasta la década de los 70 se incluyó la motobomba como estrategia industrial, el desarrollo de esta tecnología llegó a tal punto que en la década de los 80 ya existían dragas para extraer el oro a grandísima escala (35). La evolución técnica de la actividad minera llamó la atención de inversionistas de la región de Antioquia y de grupos armados, que empezaron a vincular en el negocio de la minería ilegal a los habitantes de la zona.

Dicha situación significó la entrada de nuevos actores (y por lo tanto acciones) interrelacionados con el Río. Sin embargo, contrario a lo que se suele pensar sobre la llegada de nuevas tecnologías e ideas de negocios, el auge de la minería aumenta de manera importante los homicidios en Quibdó (36). Pues al no haber regulación frente a la recolección y comercio de oro en la región se crean mafias locales.

Es claro que las agrupaciones criminales echaron mano de diferentes actividades para financiar sus redes, por lo que además del oro también inciden el narcotráfico, la explotación ilegal de madera, las extorsiones al comercio, a los expendios de droga, el manejo del paga diario, etc. Sin embar-

go, el impacto más grave es la existencia de circuitos criminales en Quibdó a partir de 2012 fue indudablemente el oro (36).

Extractivismo, disputas económicas y desigualdad



Figura 4. Impacto de la minería extractivista en una zona de la cuenca media-alta del Río Atrato. **Fuente:** Archivo fotográfico del proyecto Seguridad humana y paz

Los daños a los que ha estado expuesto el Río Atrato desde el siglo XVI han generado varias problemáticas a nivel ambiental, social, cultural, económico y político. Con esta problemática empiezan a surgir a finales del siglo XX colectivos y organizaciones fundadas por las comunidades y sus líderes como COCOMACIA, organización que lucha por el bien común en el territo-

rio, o como el IIAP institución que surge para aportar al mejoramiento de los procesos administrativos e institucionales de la región.

Estas iniciativas tomaron una fuerza colectiva importante dado que las afectaciones han tenido un impacto multinacional y sus pobladores lo reclaman:

“Han entristecido todos los que echan anzuelo en el río y los que extienden red sobre las aguas, desfallecen y hacen duelo, porque los pescados que otrora eran un evidente deleite / hoy han sido contaminados pues cual carrera hacia la muerte / circulan mercurio en el torrente del río / y sus vapores y sales producen en el aire / envenenamientos progresivos / generando enfermedades/ como ceguerras y daños en la piel/ cual marcha triunfal que nadie ha detenido” (A).

Desde la comunidad, también se reafirma el abandono Estatal en el territorio, pues para sobrevivir y visibilizar las problemáticas de los ciudadanos, se hizo necesario consolidar organizaciones, grupos y colectivos:

“No se ha salvaguardado el medio ambiente debido a que no hemos tenido capacitaciones del cuidado del mismo. Tampoco tenemos responsabilidad de las instituciones que se encargan del enfoque ambiental. No tenemos instituciones que nos ayuden a mermar el impacto ambiental de nuestras comunidades, ni un espacio para depositar residuos. Se necesita una reestructuración cultural para el cuidado del medio ambiente”. (A).

Fue de esta manera que se logró la aprobación de la Sentencia T-622. Una acción popular de largo aliento que evidencia la representación más influyente sobre el Río Atrato. Esta nace como respuesta a la Acción de tutela interpuesta por el Centro

de Estudios para la Justicia Social “Tierra Digna”, en representación del Consejo Comunitario Mayor de la Organización Popular Campesina del Alto Atrato (Cocomopoca), el Consejo Comunitario Mayor de la Asociación Campesina Integral del Atrato (Cocomacia), la Asociación de Consejos Comunitarios del Bajo Atrato (Asocoba), el Foro Inter-étnico Solidaridad Chocó (FISCH) y otros, contra la Presidencia de la República, el Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible y otros. Con la cual se establece el Principio de Precaución Ambiental para proteger el derecho a la salud de las personas, caso de comunidades étnicas que habitan la cuenca del río Atrato y manifiestan afectaciones a la salud como consecuencia de las actividades mineras ilegales (37).

Tres puntos adicionales tienen que ver con: primero, ordenar que se determine el grado de contaminación por mercurio y otras sustancias tóxicas, y la afectación en la salud humana de las poblaciones, consecuencia de las actividades de minería que usan estas sustancias; segundo, exhortar al Gobierno nacional, para que dé efectivo cumplimiento y proceda a conformar en un período no superior a un (38) mes a partir de la notificación de la providencia, la “Comisión Interinstitucional para el Chocó”, cuyo propósito es lograr una verificación y seguimiento a la ejecución de las recomendaciones; tercero, el Gobierno Nacional ha de adoptar las medidas adecuadas y necesas-

rias para asegurar los recursos suficientes y oportunos, que permitan la sostenibilidad y progresividad de todas las medidas.

Este tipo de sucesos echan luz sobre un cambio de paradigma que empieza en lo local y a pasos lentos, pero que resignifica el sistema normativo de explotación de los recursos naturales y de una visión utilitarista hacia la naturaleza (39).

Discusión

La anterior aproximación a la historia ambiental del Río Atrato permite afirmar que para comprender las complejidades de su devenir, es fundamental trabajar con datos cualitativos como las fuentes orales. La narrativa oral ha sido el medio de transmisión de memoria e identidad de las comunidades aledañas (40), es decir, que estos datos son elementos que permitieron aportar al entendimiento complejo de lo que ha pasado en esta fuente hídrica a lo largo del tiempo.

Comprender los hitos que labraron el camino de un Río puede ser útil para un estudio más generalizado sobre afluentes (30), de hecho, es posible comparar el caso histórico del Río Atrato con otros afluentes de la región como el Río Condoto y la extracción de platino por parte de compañías mineras extranjeras. Sin duda, se podría afirmar que se trata de una mirada que ha evolucionado con la teoría liberal y capitalista, realidad

que urge transformar para construir una sostenibilidad ecológica (41).

Conclusiones

Desde las primeras representaciones que se pueden vislumbrar del Chocó y más precisamente del Río Atrato, se evidencia que la sociedad dominante, los colonos, quienes han concebido este territorio como un espacio de explotación de recursos naturales tales como la madera, el oro y el platino; y como vínculo comercial. Desde mediados del siglo XVI hasta la actualidad, se puede observar que la relación principal del Río con la sociedad es la explotación de minerales como el platino y el oro. Lo anterior sugiere que hay una continuidad en las nociones y acciones hacia el Río. La principal noción sobre el Río es que su existencia se entra en el beneficio económico, es decir, que se concibe como un medio de producción para la generación de capital.

Por lo anterior, es menester mencionar que los hitos históricos expuestos en los resultados de este artículo no cumplen necesariamente con una línea cronológica progresiva, sino que, por el contrario, los acontecimientos de cada hito tienen una dinámica atemporal, en donde existen continuidades y rupturas en la relación sociedad- naturaleza.

Pese a que las comunidades étnicas se han esforzado por mantener una relación armó-

nica con este recurso natural, se encuentran dificultades para ejercer acciones que obedezcan a sus concepciones. Pues, por una parte, el abandono Estatal de la región obliga a que buen porcentaje de esta población acceda a vincularse laboralmente en estos procesos ilegales, y, por otro lado, no se observa un seguimiento serio y efectivo de los dictámenes formulados alrededor del a Sentencia T- 622 del 2016.

Estas transformaciones podrían ser un punto clave que no se queda en las soluciones locales, como la reparación del Río Atrato, sino que también son fundamentales para una mejora global. Sin embargo, se hace necesario escuchar y replicar las experiencias de las comunidades étnicas, quienes han sido el sector social más consciente de los cambios del ecosistema que les rodea. Las maneras sostenibles desde las cuáles se relacionan gran parte de las comunidades étnicas con los recursos naturales pueden ser útiles para alcanzar los objetivos 6 (Agua limpia y Saneamiento) y 8 (Acción por el clima) de Desarrollo Sostenible, especialmente para las problemáticas de los territorios periféricos, que suelen ser los más afectados.

Referencias

1. Taller de participación ciudadana. Producto: apropiación social del conocimiento proyecto. MINCIENCIAS: contrato 848-2020 Universidad Santo Tomás y Escuela Superior de Guerra
2. Banco de la República. Historia del Río Atrato. Enciclopedia del Banco de la República [Revista en línea]. S.f. [Recuperado el 6 de octubre del 2021]. Disponible en: https://enciclopedia.banrepcultural.org/index.php/Historia_del_r%C3%ADo_Atrato#:~:text=Es%20considerado%20uno%20de%20los,su%20conexi%C3%B3n%20fluvial%20m%C3%A1s%20eficaz.
3. Herron, J. & Kirk, A. (1999). *Human/Nature: Biology, Culture, and Environmental History*. University of New Mexico Press.
4. Guerra-Cárdenas, Waldo, Martínez-García, Sharon, Bermúdez, Adriana, & Navas-S, Gabriel R. (2020). Estado poblacional de *Crocodylus acutus* Cuvier y *Caiman crocodilus fuscus* (Cope) en Puerto Badel y Correa, Bolívar, Colombia. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 44(170), 182-193. Epub June 15, 2021. <https://doi.org/10.18257/raccefyn.797>
5. Maldonado-Ocampo, J. A., Villa-Navarro, F. A., Ortega-Lara, A., Ortega-Lara, A., Prada-Pedrerros, S., Jaramillo Villa, U., Claro, A., Usma, J. S., Rivas Lara, T. S., Chaverra Salazar, W., Cuesta Barrios, J. F., & García-Melo, J. E. (2006). Peces del río Atrato, zona hidrogeografica del caribe, Colombia. *Biota Colombiana*, 7(1). Recuperado a partir de <http://revistas.humboldt.org.co/index.php/biota/article/view/169>
6. Mosquera Murillo, Zuleyma. (2017). Aquatic insects associated with roots of *Eichhornia crassipes* (Mart) Solms in wetlands of Atrato River, Chocó - Colombia. *Revista de Ciencias*, 21(2), 29-44. <https://doi.org/10.25100/rc.v21i2.6697>
7. Cardona, A. y Guerra, J. Mitología Embera. Principales mitos, características y funciones. *Revista Bioetnia* [Revista en línea]. 2013 [Recuperado el 1 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.51641/bioetnia.v10i1.130>
8. Murillo Asprilla, Y. D. . (2016). Contenido de mercurio en músculo de algunas especies ícticas de consumo presentes en el río Quito, sistema hídrico del río Atrato, Chocó, Colombia. *Revista Bioetnia*, 13(1), 62-68.
9. <https://doi.org/10.51641/bioetnia.v13i1.160>
10. Díaz, F. (2014). Mercurio en la minería del oro: impacto en las fuentes hídricas destinadas para consumo humano. *Revista Salud Pública*. 16(6): 947-957. <http://dx.doi.org/10.15446/rsap.v16n6.45406>.
11. Gaviria, Sergio & Amaya, Jennifer Angel. (2019). Geoindicadores aplicados al estudio de los efectos ambientales de la explotación de oro aluvial en la cuenca baja del río Quito, Chocó (Colombia).

12. Asprilla, E; Lozano, H; Bechara, R y Emiro, R. El medio ambiente como víctima del conflicto armado en el departamento del Chocó. Pensamiento Americano [Revista en línea]. 2018 [Recuperado el 6 de marzo de 2022].
13. Cagan, S; Kelsey, M. The Price of Gold: Mechanized mining in El Chocó, Colombia. Edición de Kindle. 2020.
14. Cagüañas, D., Orrego, M. I. G., & Rasmussen, S. El Atrato y sus guardianes: imaginación ecológica para hilar nuevos derechos. Revista Colombiana de Antropología [Revista en línea]. 2020 [Recuperado el 2 de octubre de 2021].
15. González, C. (2019). Nociones de legalidad/ilegalidad en los actores de la minería de oro en Río Quito, Chocó: Una cuestión de río. Tesis para optar por el título en Maestría en Estudios y Gestión del Desarrollo, Universidad de la Salle.
16. Herrera, D. y Del Valle, J. (2011). Reconstrucción de los niveles del río atrato conanillos de crecimiento de prioria copaífera. DYNA, 78(169), 121-130. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0012-73532011000500014&lng=en&tlng=
17. Peña-Ortega, J. (2020). Ingenieros militares en el río Atrato: cartografía y comercio (1760-1790). Fronteras De La Historia, 25(1), 76–101. <https://doi.org/10.22380/20274688.858>
18. Chacón, J. Los derechos de la naturaleza y la gobernanza ciudadana desde un enfoque biocéntrico: estudio de caso del río Atrato. [Tesis de Maestría]. Bogotá: Universidad de la Salle, 2021.
19. Robledo, J. ¿A dónde se fue la fortuna? Historia económica y social del Chocó, Colombia. Cuadernos de Historia Económica. Banco de la República. [Revista en línea]. 2019 [Recuperado el 2 de octubre de 2021].
20. Mosquera, E. y Hinestroza, L. (2017). Eficacia de los mecanismos jurídicos para la protección de los derechos de las comunidades negras vulnerados por la actividad minera: el caso del municipio de Río Quito, Chocó. Opinión Jurídica, Vol. 17, N° 33, pp. 235-254. DOI: 10.22395/ojum.v17n33a10
21. Lasso Otaña, H. H. (2015). Apuntes para la historia ambiental del río Machángara en Quito del siglo XX. Historia Ambiental Latinoamericana Y Caribeña (HALAC) Revista De La Solcha, 4(2), 240–262. Recuperado a partir de <https://www.halacsolcha.org/index.php/halac/article/view/211>
22. Gallini, S., de la Rosa, S. y Abello, R. (2015). Historia ambiental. En: Ungar, P. (ed.) (2015). Hojas de ruta. Guías para el estudio socioecológico de la alta montaña en Colombia. Bogotá: Instituto de Investigación de Recursos Biológicos Alexander von Humboldt. Gallini, Stefania (2005). INVITACION A LA HISTORIA AMBIENTAL. Tareas, (120), 5-27. [fecha de Consulta 11 de Marzo de 2022]. ISSN: . Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=535055631002>
23. McNeill, J. (2005). Naturaleza y cultura de la historia ambiental. Nómadas, 22, pp. 12-25. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=105116726002>
24. Creswell, J. (1994). Research Design: Qualitative and Quantitative Approaches. SAGE Publications.
25. Lasso Otaña, H. H. (2015). Apuntes para la historia ambiental del río Machángara en Quito del siglo XX. Historia Ambiental Latinoamericana Y Caribeña (HALAC) Revista De La Solcha, 4(2), 240–262. Recuperado a partir de <https://www.halacsolcha.org/index.php/halac/article/view/211>
26. Sierra Navarrete, D. (2017.). Narraciones subalternas de agua y montaña en la historia cultural y ambiental de Bogotá (1889 – 1938). Bogotá: Universidad Externado de Colombia.
27. Dezin, N. & Lincoln, Y. (Eds.) (2018). The SAGE Handbook of Qualitative Research. Fifth Edition.
28. Cardona, A. y Guerra, J. Mitología Embera. Principales mitos, características y funciones. Revista Bioetnia [Revista en línea]. 2013 [Recuperado el 1 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.51641/bioetnia.v10i1.130>
29. Williams, C. (2005). Between resistance and adaptation: indigenous peoples and the colonisation in the Choco, 1510-1753. Liverpool, United Kingdom: Liverpool University Press.
30. Hernández Ospina, Mónica Patricia. (2006). Formas de territorialidad española en la Gobernación del Chocó durante el siglo XVIII. Historia Crítica, (32), 12-37. Retrieved March 11, 2022, from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-16172006000200002&lng=en&tlng=es.
31. Peña-Ortega, J. (2020). Ingenieros militares en el río Atrato: cartografía y comercio (1760-1790). Fronteras De La Historia, 25(1), 76–101. <https://doi.org/10.22380/20274688.858>
32. McNeill, J. (2005). Naturaleza y cultura de la historia ambiental. Nómadas, 22, pp. 12-25. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=105116726002>

33. Isacson, S. (1945). Biografía Atrateña. La formación de un topónimo indígena bajo el impacto español (Chocó, Colombia). *Revista Indiana*, 3: 93-110. <https://journals.iai.spk-berlin.de/index.php/indiana/article/view/1609>
34. Robledo, J. ¿A dónde se fue la fortuna? Historia económica y social del Chocó, Colombia. Cuadernos de Historia Económica. Banco de la República. [Revista en línea]. 2019 [Recuperado el 2 de octubre de 2021].
35. López, Daniela. (2017). Historia de los conflictos interétnicos por el territorio en Chocó y Norte del Cauca. Su incidencia en la política de restitución de tierras, 2011. *Revista Memoria Social*. 18(37): 34-50.
36. Valencia, J.; García, J. y Vega, L. (2019). EFECTOS AMBIENTALES Y SOCIALES GENERADOS POR LA ACTIVIDAD DE LA MINERÍA EN LA CUENCA MEDIA DEL RÍO QUITO-CHOCÓ. Trabajo de grado para optar por el título de Magister en Desarrollo Sostenible y Medio Ambiente. Facultad de ciencias sociales, económicas y administrativas. Universidad de Manizales, Colombia.
37. Quinto, J. (2013). “Pan para hoy, hambre para mañana”: minería mecanizada en el alto San Juan, Chocó. *Revista Estudio del Pacífico Colombiano*, 11: 113-140. <https://revistas.uniclaletiana.edu.co/index.php/Pacifico/article/view/145/101>
38. Escobedo, R. y Guío, N. (2015). Oro, crimen organizado y guerrillas en Quibdó. Informe de la Fundación Ideas para la Paz.
39. Consejo comunitario de Paimadó. Acción popular por la violación de los derechos colectivos consagrados en los literales a), c), f), g) del artículo 4 de la Ley 472 de 1998. Septiembre de 2011.
40. Arruda, Gilmar. Historia de ríos: ¿Historia ambiental? Signos históricos [Revista en línea]. 2006 [Recuperado el 12 de marzo 2022]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-44202006000200016&lng=es&tlng=es.
41. García, M., e Hinestroza, H. (2020). El reconocimiento de los recursos naturales como sujetos de derechos. Análisis crítico sobre los fundamentos y efectividad de la sentencia del río Atrato. En: Maria del Pilar García Reconocimiento de la naturaleza y de sus componentes como sujetos de derechos. Bogotá : Universidad Externado de Colombia.
42. Oslender, U. (2005): “Tradición oral y memoria colectiva en el Pacífico colombiano: hacia la construcción de una política cultural negra”. *Guaragao: revista de cultura latinoamericana* 9(20), pp. 74- 105.
43. Escobar, Arturo (2005) El “postdesarrollo” como concepto y práctica social. En Daniel Mato (coord.), *Políticas de economía, ambiente y sociedad en tiempos de globalización*. Caracas: Facultad de Ciencias Económicas y Sociales, Universidad Central de Venezuela, pp. 17-31.

Polimorfismos de nucleótido simple en hormonas asociadas al crecimiento muscular en ovinos criollos colombianos

Single nucleotide polymorphisms in hormones associated with muscle growth in colombian creole sheep

Paul Nicolás Sarmiento¹, Manuel Fernando Ariza², Yurany Teresa Ortiz³, Susan Lorena Castro⁴

Resumen

Objetivo. Determinar Polimorfismos de Nucleótido Simple (SNPs) presentes en los genes de la Hormona del Crecimiento (HC) y del Factor de Crecimiento Semejante a la Insulina 1 (IGF-1) y su asociación con el crecimiento muscular en ovinos de pelo criollos colombianos. **Materiales y métodos.** Se seleccionó una población de 100 ovinos, de tres regiones diferentes: Valles interandinos, Piedemonte Llanero y departamento de Córdoba, sometidos a diferentes sistemas de producción. La identificación de polimorfismos en los genes se realizó mediante las técnicas de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) y de Polimorfismo Conformacional de Cadena Sencilla (SSCP). **Resultados.** Se identificaron los genotipos AA, AB y BB para dichos genes. Las frecuencias alélicas para los marcadores HC, IGF-1 (IGFov-1, IGF1ov-2 e IGF1ov-3) fueron de 58,9, 36,87, 53,76 y 56,81% para el alelo A, respectivamente, y de 41,41, 63,13, 46,24 y 43,18% para el alelo B, respectivamente. Asimismo, se determinaron las frecuencias genotípicas para cada marcador a nivel poblacional, calculado a partir del equilibrio de Hardy-Weinberg con un análisis de correlación Fis. **Conclusión.** Los marcadores seleccionados presentaron un alto nivel de homología en la población seleccionada, lográndose determinar que existe un alto porcentaje de individuos heterocigotos con base a los marcadores evaluados.

Palabras clave: Equilibrio de Hardy Weinberg, Factor insulínico de crecimiento tipo 1, Frecuencia genotípica, Hormona del crecimiento, Variación alélica.

1. Universidad de Cundinamarca, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Zootecnia, Fusagasugá, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5431-5126>

2. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Departamento de Producción Animal, Grupo de Investigación en Genética Molecular Animal, Bogotá, Colombia.

3. Fundación Universitaria Agraria de Colombia, Departamento de Zootecnia, Bogotá, Colombia.

4. Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Facultad de Ciencias de la Salud, Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Grupo de investigación en Calidad de Aguas, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: paulsarcasr@bg.fcen.uba.ar

Abstract

Objective. To determine the Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) present in growth hormone (GH) and insulin like growth factor 1 (IGF-1) genes and their association with muscle growth in Colombian Creole hair sheep. **Materials and methods.** A population of 100 sheep was selected, from three different regions: Andean valleys, Piedemonte Llanero and Córdoba department, subjected to different production systems. Polymorphisms identification was determined by the Polymerase Chain Reaction (PCR) and Single Chain Conformation Polymorphism (SSCP) techniques. **Results.** AA, AB and BB genotypes were identified for these genes. Allele frequencies were defined for the GH and IGF-1 (IGFov-1, IGF1ov-2 and IGF1ov-3) markers of 58.9, 36.87, 53.76 and 56.81% for allele A, respectively, and 41.41, 63.13, 46.24 and 43.18% for allele B, respectively. Genotypic frequencies were also determined for each marker at the population level, calculated from the Hardy-Weinberg equilibrium with a Fis correlation analysis. **Conclusion.** The selected markers present a high level of homology in the selected population, and it was determined that there is a high percentage of heterozygous individuals based on the markers evaluated.

Keywords: Hardy Weinberg equilibrium, Insulin like Growth Factor 1, Genotypic Frequency, Growth Hormone, Allelic Variation.

Introducción

En Colombia la producción ovina se encuentra sustentada en la cría de animales de carácter tipo cárnico y lechero, localizando las principales explotaciones en los departamentos del Magdalena, Cesar, la Guajira, Santander y el Cañón del Chicamocha (1,2). A partir de cruces de animales puros con criollos se busca la implementación de planes de mejora genética para resaltar características que se desean preservar para la producción (3). Dichas características raciales aportan gran capacidad de adaptabilidad a diferentes ecosistemas, rusticidad

y fecundidad. Estas habilidades heredadas de ovinos africanos (procedencia genética) y de animales autóctonos constituyen la actual base racial de la denominada oveja criolla colombiana de pelo (4, 5, 6).

Entre los principales parámetros que se buscan en las explotaciones ovinas esta la ganancia de peso y el crecimiento muscular, los cuales se ve influenciados por diversos parámetros, tanto ambientales, nutricionales como del desarrollo embrionario hasta el nacimiento. Estos parámetros se vinculan a la hiperplasia e hipertrofia celular, asociadas a factores genéticos (7, 8, 9, 10).

Dichos factores genéticos se relacionan a efecto de diferentes genes asociados al crecimiento, como la hormona del crecimiento (HC) (11), la es cual secretada en la glándula pituitaria y desempeña un rol muy importante desde el nacimiento de los animales, que va desde la síntesis de proteína, regulación de la glucosa en sangre y funciones asociadas al crecimiento de tejido visceral, óseo y formación de cartílagos, división celular y formación de tejido muscular y adiposo (12, 13, 14)

Otra hormona asociada al crecimiento es la hormona del factor insulínico del crecimiento tipo I (IGF-I), siendo esta una proteína tanto funcional como estructural, que se le atribuye acciones a nivel endocrino, autocrino y regulación paracrina en procesos de diferenciación y proliferación celular, además de estar asociada a la fisiología del crecimiento posnatal del músculo esquelético, como en el desarrollo reproductivo (15, 16, 17). Dichas hormonas poseen un nivel de asociación de suma importancia ya que la IGF-1 estimula la secreción de la GH, mientras que la GH cumple una función como facilitador en la liberación pancreática de la insulina, asegurando la participación de la insulina en la síntesis y excreción de la IGF-1 (18). En términos de regulación endocrina la HC e IGF-1 influyen sobre los aspectos fisiológicos del crecimiento y la regulación metabólica, ejerciendo efecto en la partición de nutrientes, estímulo del desarrollo óseo y propiamente del crecimiento celular en el tejido del músculo esquelético (19).

Los estudios relacionados a la variación genética en ovejas, permite implementar planes de mejoramiento en la cría de animales, que pueden partir de conocer y caracterizar el genotipo de genes asociados a parámetros zootécnicos, contribuyendo al avance de técnicas biotecnológicas en la producción animal (20, 21).

Dicha implementación influye en obtención de un mayor rendimiento en las producciones animales, lográndose a través de la implementación de nuevas herramientas de análisis tales como: estudios de genética poblacional, moleculares y estadísticos y particularmente el análisis molecular ha demostrado su utilidad en la mejora de características de crecimiento y eficiencia nutricional (22, 23, 24). Por otra parte, la implementación de técnicas para la identificación de SNPs mediante técnicas de SSCP suministra un poderoso recurso para los programas selección de animales, ya que mediante esta tecnología es posible determinar mutaciones que producen modificaciones en la secuencia del ADN, permitiendo determinar aquellos alelos con efecto aditivo en los animales con mayor rendimiento productivo y así mejorando los parámetros genéticos en las explotaciones pecuarias (25). Qasimi 2019 (26) logro identificar en HC e IGF-1 en ovinos de la raza ovina Awassi, los genotipos CT y TC, donde los animales con el genotipo CT en el gen de la HC obtenían mayor peso al nacimiento en comparación con animales con

el genotipo TC, mientras que en IGF-1 no se presentó una diferencia significativa.

En este sentido, el objetivo del presente estudio fue identificar algunas variaciones alélicas en genes que codifican por las hormonas HC e IGF-1 y que están asociados con crecimiento muscular, en tres poblaciones de ovinos de pelo criollos colombianos, mediante la aplicación de la técnica de PCR-SSCP.

Materiales y métodos

Población. La población destinada al estudio estuvo conformada por 100 ovinos de pelo criados en las regiones de los valles interandinos (n=41), Córdoba (n=23), y Piedemonte Llanero (n=36) con una edad y peso aproximado de 14 meses y 35 kg respectivamente.

Material biológico y extracción de ADN. Se tomaron muestras de sangre (10 ml) de la vena yugular en tubos con EDTA como anticoagulante. Las muestras fueron trasladadas al Laboratorio de Morfofisiología Animal de la Universidad Nacional de Colombia y almacenadas a -20 °C hasta su utilización. La extracción de ADN de las muestras se realizó a partir de 200 µl de sangre utilizando la técnica de fenol-cloroformo-alcohol isoamílico (27). Se llevó a cabo un primer lavado de la muestra mediante la adición del buffer T₁₀E₁₀ (Tris 10 mM - EDTA 1mM, pH 8) y agitación. Una

vez realizada la lisis de los glóbulos rojos, se realizó la lisis de los glóbulos blancos mediante la adición de 700 µl de solución Salting Out (SDS 1% - Tris HCL 0,05 M, pH 8,0 - EDTA 0,05 M - NaCl 0,1 M) mas 10 µl de proteinasa K y llevando las muestras a 56 °C a baño maría. Posteriormente, se realizó el lavado con fenol cloroformo alcohol isoamílico, y la adición de etanol y NaCl [3M] durante 10 horas con agitación constante (28). Una vez obtenido el ADN se realizó la lectura de la concentración y determinación de los niveles de pureza mediante los datos de absorbancia 260 nm y 280 nm en espectrofotómetro Thermo Scientific UV-Vis Genesys. Por último, se visualizó el ADN extraído mediante electroforesis en geles de agarosa al 1,5% adicionado de Sybr green.

Marcadores moleculares y técnica PCR-SSCP. Los cebadores fueron diseñados a partir de información de las bases de datos Ensembl Genome Browser y National Center for Biotechnology Information (NCBI), usando la secuencia de los genes IGF-1 (IGFov1, IGFov2: X17229.1; IGFov3: XM_012159659.2;) y HC (KU341778.1) de *Bos taurus*. Dichos marcadores fueron seleccionados a partir de cebadores previamente diseñados en el laboratorio, esto debido a su asociación a características de crecimiento (tabla 1) (29,30, 31).

Genotipificación. Para la amplificación del material genético se utilizó la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

utilizando un termociclador *MultiGene*. Se implementaron las siguientes condiciones: denaturación de iniciación del ADN a 95 °C durante 5 min, 32 ciclos de denaturación a 95 °C durante 30 segundos, anillamiento a 53,2, 56, 53 y 55,7 °C, respectivamente, para los marcadores HC, IGF1ov1, IGF1ov2, IGF1ov3 por 60 segundos, posteriormente la fase de extensión a 72 °C durante 90 segundos y una elongación final a 72 °C durante 10 min. Los productos obtenidos se visualizaron en geles de agarosa al 2%, utilizando el marcador de fluorescencia *Sybr Green* (Invitrogen, USA). De igual manera al momento de realizar la visualización de los productos amplificados se lleva a cabo la adición de un marcador de peso molecular *Hyperladder V* como control.

Electroforesis. Para la determinación de los genotipos se usó la técnica de PCR-SS-

CP, en la cual las muestras fueron sometidas a un corrido electroforético mediante geles de poliacrilamida en una concentración de 59:1 acrilamida-bis acrilamida con una concentración de 10X, ajustando el tiempo de corrido para cada uno. Luego se realizó la visualización de geles con la adición de una solución fijadora, nitrato de plata y solución reveladora, permitiendo identificar los diferentes genotipos presentes en las poblaciones.

Análisis estadístico. Una vez identificados los genotipos y los alelos se determinaron: Frecuencia alélica, frecuencia genotípica, Heterocigosidad esperada (He), la Heterocigosidad observada (Ho), Equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) y coeficiente de endogamia (Fis) aplicando la herramienta Gen Alex 6.5 (32, 33, 34).

Tabla 1. Características de los cebadores utilizados en la técnica de amplificación del PCR-SSCP.

Marcador	Secuencia	pb
HC	F: 5'-GCCAGTGGTCCCTGCATAAA-3' R: 5'-CTGGACTCAGGTGGTGGG-3'	479
IGF1ov1	F: 5'-CTGAGGGGAGCCAATTACAA-3' R: 5'-TGTGTTAGTGACAAGAGGAGCAG-3'	359
IGF1ov2	F: 5'-TGCTCTAGTTTAAAAATGCAAAGG-3' R: 5'-TTTCTAAGCAGAAGCAAGCAG-3'	497
IGF1ov3	F: 5'-CACACGATGGAAATCAGTGG-3' R: 5'-TGGAATATCAATTGGTTCCAGA-3'	255

¹ Marcadores moleculares desarrollados por el Grupo de Genética Molecular Animal, Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá.

Resultados

Extracción de ADN y corrido electroforético

La cantidad y calidad del material genético extraído de los ovinos fueron adecuadas como se muestra en la Figura 1, llevándolas a una concentración final de trabajo

entre 80 y 120 ng/ μ l y posteriormente fueron sometidas a corrido electroforético y expuestas bajo luz U.V para determinar su integridad.

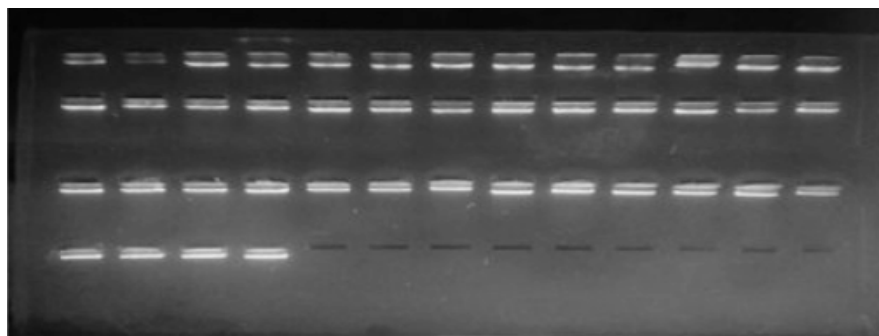


Figura 1. Confirmación de extracción de ADN y evaluación de integridad de material extraído mediante corrido electroforético expuesto bajo luz UV.

Marcador HC

Este gen se encuentra ubicado en el cromosoma 11 del genoma ovino y cuenta con 5 exones, con una longitud de 1958 pares de bases (pb), ubicado entre el intrón 1, exón 1 e intrón 2 (35). Mediante la técnica de PCR se amplió un fragmento de 479 pb. Una vez expuesto a corrido electroforético en geles de poliacrilamida 59:1, se logró identificar los genotipos AA, AB y BB dentro de la población (Figura 2 A).

La frecuencia del alelo A fue de 58,6% dentro de la población en general y se presentó una frecuencia genotípica de 64,6% de animales heterocigotos mientras que el genotipo BB fue el que obtuvo menor incidencia en la población (Figura 3 A). Mientras que la frecuencia del alelo A para las poblaciones de Valles interandinos y Piedemonte llanero son más altos, para la población de Córdoba se evidencia mayor frecuencia del alelo B (Figura 3 B).

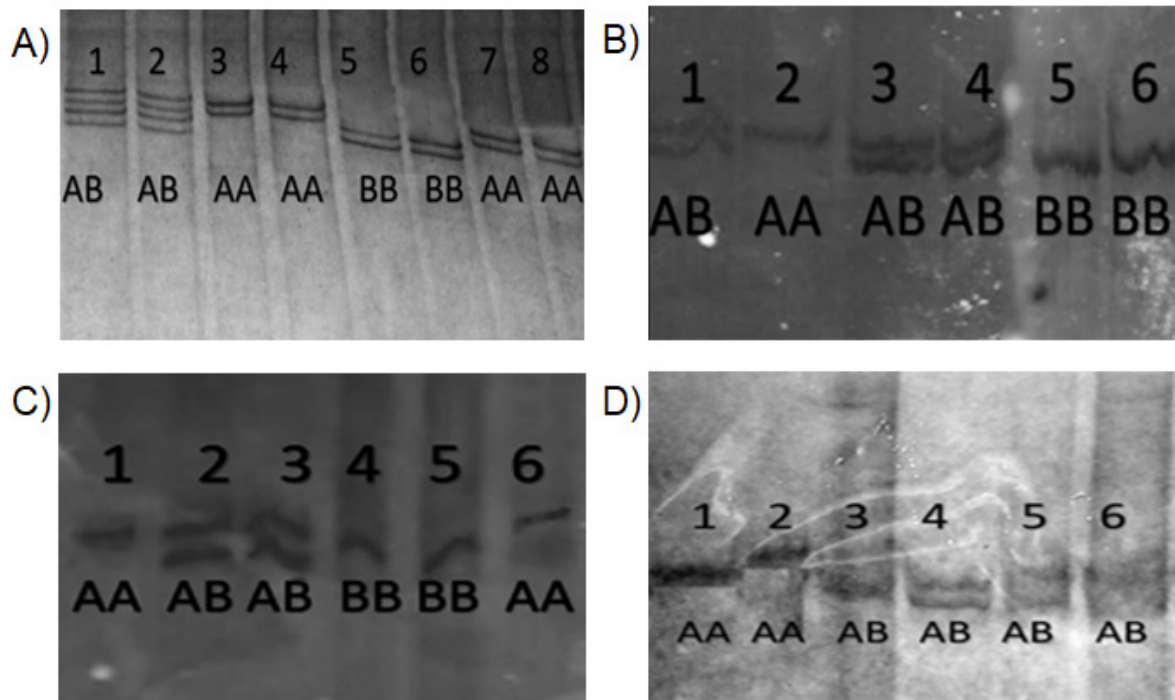


Figura 2. Genotipificación de los distintos marcadores moleculares en ovinos criollos colombianos de las 3 poblaciones. A) Marcador molecular HC, Carril 3, 4, 7 y 8 genotipo AA; Carril 1, 2 genotipo AB; Carril 5 y 6 genotipo BB; B) Marcador IGfov-1, Carril 1, 3 y 4 genotipo AB; Carril 2 genotipo AA; Carril 5 y 6 genotipo BB; C) Marcador molecular IGfov-2, Carril 1, 3 y 4 genotipo AB; Carril 2 genotipo AA; Carril 5 y 6 genotipo BB; D) Marcador molecular IGfov-3 Carril 1 y 2 genotipo AA; Carril 3, 4, 5 y 6 genotipo AB.

Para la evaluación de HC dentro de cada población se utilizó la prueba de Chi-cuadrado (X^2) y se estimaron los valores de Heterocigosidad esperada (H_e), Heterocigosidad observada (H_o) e Índice de fijación (F_{is}).

La prueba de Chi-cuadrado indicó un valor de 10,92, demostrando que el marcador de HC no se encuentra en equilibrio de Hardy Weinberg. El valor de F_{is} fue de -0,367 para la población general con una correlación altamente significativa ($p < 0.001$), indicando que el nivel de endogamia es alto

dentro la población en general produciendo más individuos heterocigotos (Tabla 2). Sin embargo, los valores F_{is} de las poblaciones de Córdoba (-0,394) y de Piedemonte Llanero (-0,238) no fueron estadísticamente significativas, lo que quiere decir que las poblaciones cuentan con un nivel similar de animales homocigotos y heterocigotos, a diferencia de los resultados para la población de los valles interandinos cuyo valor para F_{is} es de (-0,481) y de (9,273) para X^2 siendo altamente significativo ($p < 0.01$), indicando que cuenta con una mayor incidencia de animales heterocigotos (Tabla 2).

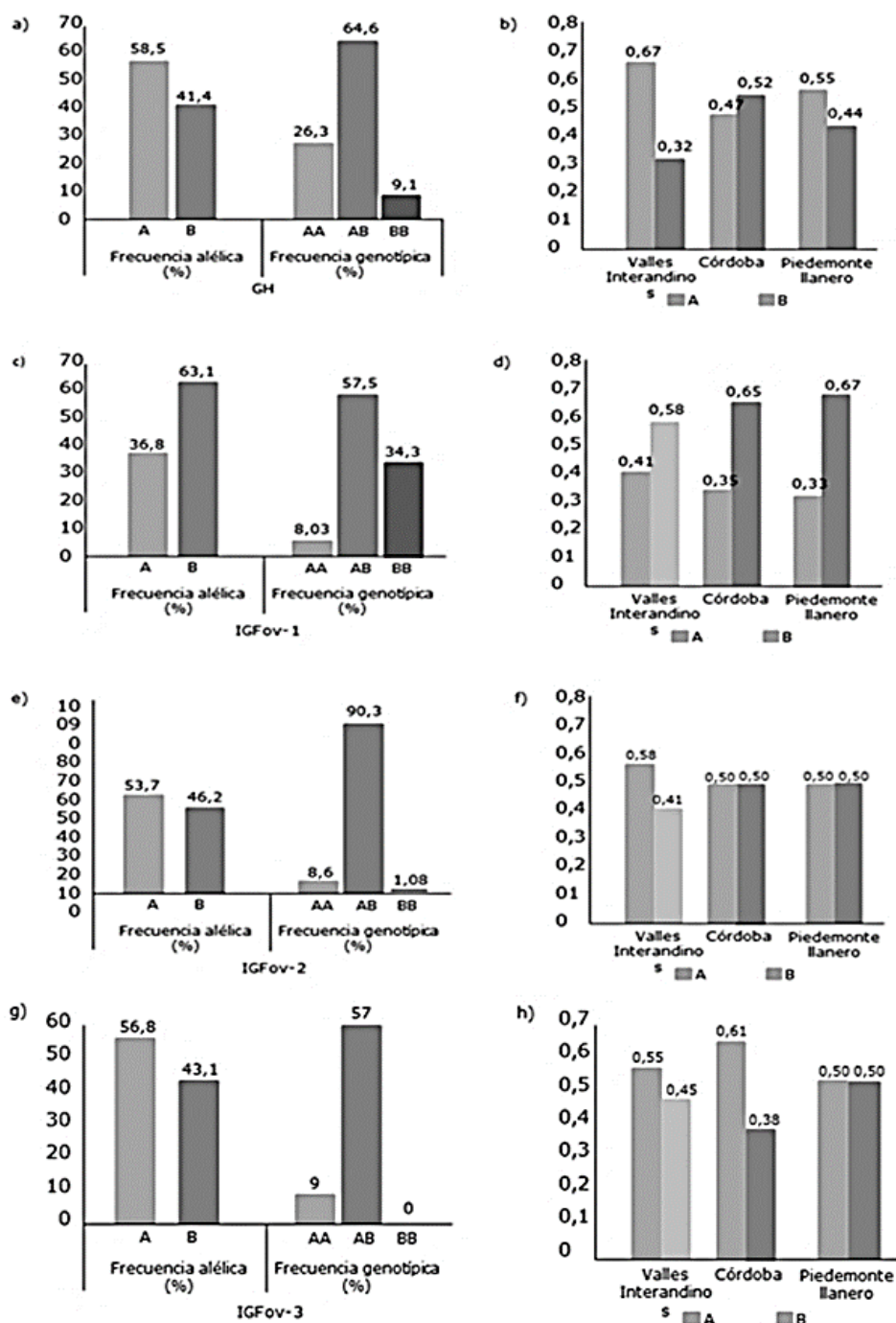


Figura 3. Determinación de las frecuencias alélicas para los marcadores moleculares. (A, C, E y D) frecuencia alélica y genotípica para GH, IGFOV-1, IGFOV-2 e IGFOV-3 respectivamente, en la población general. (B, D, F y H) por cada población ovina y tipo de alelo (A y B) para GH, IGFOV-1, IGFOV-2 e IGFOV-3 respectivamente.

Tabla 2. Valores de Heterocigosidad esperada (He) y observada (Ho), equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) y valores de Fis, para el marcador GH en la población ovina (Colombia).

	Valores generales en la población					
	Locus	Ho	He	Fis	X ²	Sign.
Población general	GH	0,64	0,485	-0,367	10,926	***
	Valores poblacionales					
	Locus	Ho	He	Fis	X ²	Sign.
Valles interandinos	GH	0,650	0,439	-0,481	9,273	**
Córdoba		0,696	0,499	-0,394	3,569	ns
Piedemonte Llanero		0,611	0,949	-0,238	2,031	ns

Grados de libertad (número de alelos Sign.: ns = no significativo; ** p<0.01; *** p<0.001 X²: Prueba de Chi cuadrado.

Marcador IGF-1

El gen para IGF-1 en los ovinos se encuentra ubicado en el cromosoma 3 y está constituido por 5 exones, con una longitud de 4,132 pb (36).

IGF-1 ov1 (IGFov-1): Dentro del gen IGF-1 en el genoma del ovino se seleccionó el marcador IGF1ov1, ubicado en el intrón 1 del gen y mediante la técnica de PCR se amplió un fragmento de 359 pb.

En la población general se obtuvo mayor frecuencia del alelo B (63%) contra A (36,8%), mientras que para la frecuencia genotípica se encontró que el 57% de la población es heterocigota y correspondiente al genotipo AB (Figura 3 C). En comparación entre las poblaciones se encontró que en

cada una de ellas hay una mayor frecuencia de individuos con el alelo B (Figura 3 D).

El valor de Fis fue de -0,298 para la población general, con una correlación significativa pero baja (p<0.05), determinando que el grado de endogamia en la población no es tan elevada para animales homocigotos en comparación a la proporción presente de heterocigotos. Por otro lado, el valor obtenido para la población de los valles interandinos (0,096) no fue significativa, mientras que los valores para las poblaciones de Córdoba de -0,533 (p<0.05) y de Piedemonte Llanero de -0,489 fueron medianamente significativos (p<0.01). Estos resultados indican que el grado de endogamia no es tan elevada, aunque tiene una tener mayor incidencia de animales heterocigotos (Tabla 3).

Tabla 3. Valores de Heterocigosidad esperada (He) y observada (Ho), equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) y valores de Fis en el marcador IGF1ov1, según la población ovina (Colombia).

Valores generales en la población						
Población general	Locus	Ho	He	Fis	X ²	Sign.
	IGF-1ov1	0,576	0,466	-0,298	5,552	*
Valores poblacionales						
	Locus	Ho	He	Fis	X ²	Sign.
Valles interandinos	IGF-1ov1	0,439	0,485	0,096	0,375	ns
Córdoba		0,696	0,454	-0,533	6,542	*
Piedemonte Llanero		0,657	0,441	-0,489	8,382	**

Grados de libertad (número de alelos Sign.: ns = no significativo; ** p<0.01; *** p<0.001, X²: Prueba de Chi cuadrado.

IGF-1 ov2 (IGFov-2)

Este marcador está ubicado en el intrón 1, exón 1 e intrón 2 del gen IGF-1. Se amplifica un fragmento mediante la técnica de PCR de una longitud de 497 pb y se lograron identificar los genotipos AA, AB, BB dentro de la población (Figura 3 C).

En términos generales se puede indicar que la frecuencia del alelo A posee mayor incidencia en la población, mientras que las frecuencias de las poblaciones de Córdoba y Piedemonte Llanero para los dos alelos se encuentran en las mismas proporciones. Esto indica que estas poblaciones son a simple vista homogéneas referente a su carga genética, mientras que la población de los valles interandinos presenta mayor frecuencia para el alelo A (Figura 3 E y F).

La relación genotípica indica que el 90% de la frecuencia es para los individuos heterocigotos AB y 1% para el genotipo homocigoto BB. En forma similar, los valores muestran que la población se acerca a un proceso de deriva génica, por pérdida alélica (alelo B) en la población.

Para la población general el valor de Fis fue de -0,872 con una correlación significativamente alta (p<0,001), determinándose que el grado de endogamia en la población es tan elevada que su conformación de animales heterocigotos es casi total (Tabla 4).

Tabla 4. Valores de Heterocigosidad esperada (He) y observada (Ho), equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) y valores de Fis en el marcador IGFov-2, según la población ovina (Colombia).

	Valores generales en la población					
Población general	Locus	Ho	He	Fis	X ²	Sign.
	IGF-1ov2	0,903	0,497	-0,872	62,038	***
	Valores poblacionales					
	Locus	Ho	He	Fis	X ²	Sign.
Valles interandinos	IGF-1ov2	0,780	0,485	-0,608	15,148	***
Córdoba		1,000	0,500	-1,000	18,000	**
Piedemonte Llanero		1,000	0,500	-1,000	34,000	***

Grados de libertad (número de alelos Sign.: ns = no significativo; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, X²: Prueba de Chi cuadrado.

El valor obtenido para la población de Córdoba de -1,000 fue medianamente significativo ($p < 0,01$), interpretando que la población tiene un mayor número de individuos heterocigotos que homocigotos. Por otro lado, los valores en la población de valles interandinos (-0,608) y para la población de Piedemonte Llanero (-1,000) fueron altamente significativos ($p < 0,001$), dado que la mayor parte es heterocigótica. Dichos valores apuntan a que los sistemas de producción manejan un grado de endogamia alto, que podrían estar asociados al manejo reproductivo y de selección de reproductores con alto parentesco entre ellos, esto basado a lo expuesto por Kalmes (37) bajo la hipótesis y el concepto de equilibrio de Hardy-Weinberg. (Tabla 4).

IGF1 ov3 (IGFov-3)

El marcador IGFov-3 se encuentra ubicado en la región promotora del gen IGF-1. Se lograron identificar los genotipos AA y AB dentro de la población (Figura 2 D). La frecuencia del alelo A fue mayor que la del alelo B para el marcador IGFov-3, con una incidencia en de la frecuencia genotípica del 57% para individuos heterocigotos (Figura 3 G). En términos generales, el genotipo BB no tuvo incidencia alguna en la población, posiblemente asociado a los planes de mejoramiento genético en la población, lo cual ha llevado a la deriva génica en la población estudiada (Figura 3 H).

Al evaluar las frecuencias alélicas de las tres zonas, se encontró que el alelo A en la población de Córdoba obtuvo la mayor frecuencia, mientras que en la población de Piedemonte Llanero se encontró una incidencia semejante entre los dos alelos, lo que quiere decir que es una población homogénea y, por lo tanto, que cumple con ciertas características de manejo y reproducción, manteniendo una proporción de endogamia equitativa.

El valor de Fis fue de -0,504 para la población general, con una correlación significativamente alta ($p < 0,001$), determinando

un alto grado de endogamia dentro de la población, confirmando la gran presencia de un alto porcentaje de animales heterocigotos. Con base a las poblaciones, el valor obtenido para Piedemonte Llanero (-0,111) no fue significativo, determinando que cuenta con un nivel semejante de animales homocigotos y heterocigotos; de otra parte, se obtuvo una correlación de -0,822 para la población de valles interandinos ($p < 0,001$) y de -0,630 para la población de Córdoba ($p < 0,01$), indicando que estas poblaciones cuentan con proporción de animales heterocigotos alta en comparación con la incidencia de animales homocigotos (Tabla 5).

Tabla 5. Valores de Heterocigosidad esperada (He) y observada (Ho), equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) y valores de Fis en el marcador IGF1ov3, según la población ovina (Colombia).

Valores generales en la población						
Población general	Locus	Ho	He	Fis	X ²	Sign.
	IGF-1ov3	0,670	0,446	-0,504	38,122	***
Valores poblacionales						
	Locus	Ho	He	Fis	X ²	Sign.
Valles interandinos	IGF-1ov3	0,902	0,495	-0,822	27,718	***
Córdoba		0,733	0,474	-0,630	9,722	**
Piedemonte Llanero		0,200	0,180	-0,111	0,309	ns

Grados de libertad (número de alelos Sign.: ns = no significativo; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, X²: Prueba de Chi cuadrado.

Discusión

Con base a los objetivos planteados en la presente investigación, se logró identificar la presencia de algunos SNPs en genes que se asocian al crecimiento muscular en ovi-

nos criollos colombianos en tres poblaciones diferentes. Mediante la aplicación de la técnica molecular PCR-SSCP. Para el marcador molecular HC, García (31) reportó una asociación de este gen con características productivas por ser uno de los principa-

les reguladores del crecimiento. Asimismo, Supakorn (38) identificó mutaciones para el gen HC en ganado bovino, pudiendo identificar polimorfismos puntuales presentes en la región promotora y en el exón 5, en las posiciones 253, 303 y 313. Donde identificó la sustitución de una citosina por una timina en cada una de las posiciones indicadas, mientras que, en el quinto exón, se registró el cambio de un aminoácido en la posición 127 (una leucina por una valina), causando que los animales tuviesen un bajo peso corporal y una baja ganancia de peso. Por otro lado, Balia (39) determinaron la presencia de polimorfismos en el gen del crecimiento HC en ovinos mediante la técnica SSCP logrando evaluar varios fragmentos de la región no traducida (UTR) del gen, el cual se caracterizó por la presencia de 5 patrones; sin embargo, dicha mutación no tuvo efecto sobre la proteína de la GH.

Hasta la fecha no se han logrado detectar una gran cantidad de polimorfismos asociados al gen de HC en pequeños rumiantes (40). En este sentido, Piza Jerez (41) determinó la presencia de un polimorfismo en el exón 3, identificando una sustitución de una Guanina a Adenina, produciendo una mutación tipo *missense* en el aminoácido 20, donde se refleja el cambio de una leucina con una prolina, denominado este cambio como GH1-3. Este autor expone que dentro de la población estudiada el 93,9% de animales presentaba esta mutación, la cual no ejerce un efecto sobre el peso de los ani-

males en ninguna de las etapas afectando los parámetros productivos. En comparación con Kumari (42) en ganado Nelore, donde los valores para la frecuencia alélica fueron de 0,6016 para el alelo A y 0,3983 para el B; de igual manera el valor obtenido para la frecuencia genotípica fue mayor en animales heterocigóticos (79,68% en la población). Logrando inferir que los datos suministrados por el presente estudio se podrían llegar asociar con los expuestos por los autores anteriormente citados, obteniendo mayor presencia de animales con genotipo de tipo heterocigóticos dentro de las poblaciones con valores mayores al 60% y con frecuencias alélicas similares para los alelos A y B.

Con respecto al marcador molecular IGF1, Thissen; He y Lateulade (43, 44,45) reportaron una asociación y efecto como mediador y regulador en el crecimiento del marcador IGF1. De igual manera, el IGF-I de las ovejas presenta una gran similitud al IGF-I humano y bovino (46). Asimismo, se reporta que los efectos del polimorfismo del gen IGF-1 se ven influenciados principalmente en la ganancia de peso (45). Por otro lado, en estudios realizados en la raza ovina Santa Inés se evidencia la presencia de algunos SNPs en el gen IGF-1, entre los exones 1 y 2 incluyendo el intrón 1, encontrando mayor incidencia de animales homocigotos en la población, sin embargo, no se logra estimar algún tipo de efecto sobre el crecimiento de los animales (47). En cambio, las

alteraciones en este gen, exón 3, mostraron una alta asociación con parámetros reproductivos como la tasa de fertilidad más no en el crecimiento (48).

Debido a la ausencia de estudios donde se relaciona el crecimiento en ovinos, se hizo una comparación en especies homólogas como el bovino. Tomando como referencia el estudio de Rodríguez (30), quien reporta valores para las frecuencias alélicas de poblaciones de Romosinuano, cebú y Romosinuano x cebú de 94, 54 y 65% para el alelo A y de 6, 46 y 35% para el alelo B. asimismo, la frecuencia genotípica de los valores obtenidos para el homocigoto AA fueron de 90, 25 y 32%, para heterocigoto AB de 8, 55 y 66%, y para el homocigoto BB de 2, 20 y 2%, respectivamente. Encontrando que los valores en el estudio anterior, comparados con el del presente estudio para los marcadores IGfov-1, IGfov-2 y IGfov-3 muestra que las existe una mayor proporción de individuos con una frecuencia genotípica de tipo heterocigótica (AB) 57,58, 90,32 y 57% y con proporción mucho menor para animales de genotipo BB, encontrando que dichas poblaciones están cercanas a tener la pérdida de este genotipo e incluso se encaminan a una deriva genética.

En este mismo sentido, los resultados del presente estudio concuerdan con lo expuesto por Cuetia-Londoño (49) donde indica que las frecuencias alélicas para la identificación de SNPs se encuentran influenciadas por la selección de determinadas características de

la producción debido a que el apareamiento no es al azar, pudiéndose esperar, por lo tanto, que las poblaciones no se encuentren en equilibrio de Hardy-Weinberg.

Conclusiones

A pesar de la aplicación de técnicas de detección de mutaciones y estudios asociados al crecimiento y desarrollo muscular en animales de interés productivo, actualmente no se cuenta con resultados que asocien dichas mutaciones con parámetros de crecimiento, ganancia de peso y rendimiento en canal en ovinos. Sin embargo, el actual estudio da un primer paso para la generación de planes de mejoramiento genético en diferentes explotaciones. Además, este trabajo permitió realizar asociaciones mediante el análisis de marcadores asociados al crecimiento como HC, IGF-1 (IGfov-1, IGfov-2 e IGfov-3) diseñados a partir del genoma de bovino, debido a su nivel de homología. De igual manera se pudo determinar las frecuencias alélicas genotípicas y el índice de fijación encontrando que las 3 poblaciones no se encuentran en equilibrio de Hardy-Weinberg, y esto podría estar asociado al tipo de manejo reproductivo que se pudieron estar llevando en las diferentes producciones.

Agradecimiento

Queremos extender nuestro agradecimiento a la Universidad Nacional de Colombia,

particularmente al Departamento de Producción Animal de la sede Bogotá por hacernos partícipes de este proyecto y permitarnos hacer uso de su laboratorio y facilitar todo lo requerido, a todas aquellas personas que participaron y aportaron conocimiento durante el proceso experimental y en la redacción de este artículo.

Conflicto de interés

Los autores del presente trabajo de investigación declaran que el presente trabajo no tiene conflicto de interés.

Financiamiento

Queremos extender nuestro agradecimiento a la Universidad Nacional de Colombia, particularmente al Departamento de Producción Animal y al grupo de Investigación de Genética Molecular Animal, bajo la dirección del Dr. Fernando Ariza, por hacernos partícipes en el financiamiento de este proyecto.

Referencias

1. Espinal C F, Covalada H M, Amézquita J E. Cadena de Ovinos y Caprinos en Colombia. Obtenido de Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural, Observatorio Agrocadenas Colombia. 2006; Disponible en: www.agrocadenas.gov.co
2. Vargas-Bayona J E, Bello D A, Serrano-Novoa C A, Rivera O F. Diversidad de la Cabra en Colombia. Biodiversidad caprina iberoamericana. 2016; 140-143. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Lenin-Aguirre/publication/325184212_Libro_Diversidad_caprina_Iberoamericana_Capitulo_Recursos_geneticos_caprinos_locales_en_el_Ecuador/links/5afccec30f7e9b98e03e8e4c/Libro-Diversidad-caprina-Iberoamericana-Capitulo-Recursos-geneticos-caprinos-locales-en-el-Ecuador.pdf#page=138
3. Vergara-Garay O, Llorente E, Ramos L, Bustamante-Yáñez M, Simanca-Sotelo J C. Descripción del crecimiento en ovinos criollos utilizando el modelo Brody. Orinoquia. 2016; 20(2), 34-39. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-37092016000200005&lng=en&tlng=es. On-line versión ISSN 0121-3709
4. Dorado J C, Huertas H R, Rivera M A, Escobar E R. Ovinos Colombianos de Pelo: Alternativa Productiva para el Sur del Departamento del Tolima. CORPOICA, Centro de investigación de Nataima. 2002
5. Gutierrez JH. (1992). Ovinos. Bogotá: Retina Ltda
6. Ascue NJ. Diversidad genética de ovinos criollos colombianos (tesis maestría). Colombia Universidad nacional de Colombia; 2013. Disponible en: https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/21711/2013-Nini_Johana_Vivas_Ascuet.pdf?sequence=1&isAllowed=y
7. Faria LC. Estudo genético quantitativo de características de crescimento e reprodutivas em bovinos da raça Brahman no Brasil. (Tesis de maestría). Universidade Estadual Paulista, 23-30. 2006; Disponible en: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/92629/faria_lc_me_jabo.pdf?sequence=1&isAllowed=y
8. Zhang S, Regnault T R, Barker P L, Botting K J, McMillen I C, McMillan C M, Morrison J L. Placental adaptations in growth restriction. Nutrients. 2015; 7(1), 360-389. <https://doi.org/10.3390/nu7010360>
9. J. Li, A. J. Control of growth hormone receptor and insulin-like growth factor-I expression by cortisol in ovine fetal skeletal muscle. The Journal of Physiology, 2002; 541(2), 581-589 <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.016402>
10. Mohammad Koohmaraie, MP. Meat tenderness and muscle growth: is there any relationship. Meat science. 2002; 62(3), 345-352. [https://doi.org/10.1016/S0309-1740\(02\)00127-4](https://doi.org/10.1016/S0309-1740(02)00127-4)
11. Díaz AA. Esteban, H. P., Hernández, T. D. L. C. M., Torres, J. Q., & Puzo, A. S. Fisiología animal aplicada. Editorial Universidad de Antioquia. 2009.

12. Devesa J, Devesa P, Reimunde P. Hormona de crecimiento: acciones y aplicaciones preventivas y terapéuticas. *Medicina Clínica*, 2010; 135(14), 665-670. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2009.10.017>
13. Rajni Kumari, R. K. GENETIC POLYMORPHISM OF GROWTH HORMONE GENE IN NATIVE SHEEP BREEDS OF INDIA. *The Indian Journal of Small Ruminants*. 2014. Disponible en: <https://indianjournals.com/ijor.aspx?target=ijor:ijsr&volume=20&issue=2&article=003>
14. Valencia, C. F. Association of single nucleotide polymorphisms in the CAPN, CAST, LEP, GH, and IGF-1 genes with growth parameters and ultrasound characteristics of the Longissimus dorsi muscle in Colombian hair sheep. *Trop Anim Health Prod*, 2022; 54 - 82. doi:<https://doi.org/10.1007/s11250-022-03086-x>
15. Devesa J, Almengló C, Devesa P. Multiple effects of growth hormone in the body: is it really the hormone for growth?. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. 2016; 9, CMED-S38201. <https://doi.org/10.4137/CMED.S38201>
16. Sebastiano, L. C. Polymorphism of insulin-like growth factor 1 gene and its relationship with reproductive performances and milk yield in Sarda dairy sheep. *Veterinary and Animal Science*. 2020; doi:<https://doi.org/10.1016/j.vas.2019.100084>
17. Karadag, O. The polymorphism of insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) gene in meat-type Lambs in Turkey: I. Effect on growth traits and body measurements. *Small Ruminant Research*. 2022; 215. doi:<https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2022.106765>
18. Simal R S. Hormona del crecimiento (GH). *Fisiología humana II*. 2012. Disponible en: <http://www.webfisio.es/fisiologia/endocrino/textos/gh.htm#e31> ISBN: 84-688-1218-8.
19. Beermann D. H. *Physiology*. Dikeman M, Devine C editor. *Encyclopedia of Meat Sciences*. 2nd ed Kansas, Manhattan; USA, Hamilton; New Zeland 2014.
20. Altwayt NH, S. L. Single nucleotide polymorphisms in the growth hormone receptor gene and Alu1 polymorphisms in the diacylglycerol acyltransferase 1 gene as related to meat production in sheep. *Vet World*. 2020; 884-889. doi: 10.14202/vetworld.2020.884-889
21. Shakweer, W. A.-R. Cloning, nucleotide sequencing, and bioinformatics analyses of growth hormone mRNA of Assaf sheep and Boer goats reared in Egypt. *J Genet Eng Biotechnol*, 2020; 18- 30. doi:<https://doi.org/10.1186/s43141-020-00046-6>
22. Marwal A, Gaur Rajarshi. *Molecular Markers: Tools for Genetic Analysis*. Animal Biotechnology, 2nd Edition Models in Discovery and Translation. 2020; pp.353-372. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/342330547_Molecular_Markers_Tools_for_Genetic_Analysis
23. Chekol C, Gebreyohannes M. Application and current trends of biotechnology: a brief review. *Austin Journal of Biotechnology & Bioengineering*, 2018; vol. 5, no 1, p. 1-8. Disponible en: https://biotechnology.report/Resources/Whitepapers/28d904dc-b8e3-4b1a-9c76-bf32a6734c47_fulltext_ajbtbe.pdf
24. E. Armstrong, G. C. Novel genetic polymorphisms associated with carcass traits in grazing Texel sheep. *Meat Science*, 2018; 202-208. doi:<https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2018.06.014>
25. Koopae H K, Koshkoiyeh A E. SNPs Genotyping technologies and their applications in farm animals breeding programs. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 2014; 57(1), 87-95. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/babt/a/fSn5pdNkvLk9BMxhhfdKcd/?format=pdf&lang=en> ISSN 1516-8913
26. Qasimi Al, R. H., Hassan, A. F., & Khudair, B. Y. (2019). Effect of IGF-1 and GH Genes polymorphism on weights and body measurements of Awassi lambs in different ages. *Basrah Journal of Agricultural Sciences*, 32(1), 39-46.
27. Peñañel N, Flores D M, Rivero- De Aguilar J, Guayasamin J M, Bonaccorso E. A cost-effective protocol for total DNA isolation from animal tissue. *Neotropical Biodiversity*, 2019; 5(1), 69-74. <https://doi.org/10.1080/23766808.2019.1706387>
28. Montgomery G W, Sise J. Extraction of DNA from sheep white blood cells. *New Zealand Journal of Agricultural Research*, 1990; 33(3), 437-441. <https://doi.org/10.1080/00288233.1990.10428440>
29. Rosa V L. Identificação de polimorfismos no gene do IGF-I em bovinos (*Bos taurus*) da raça Crioula Lageana. Universidade Federal de Santa Catarina. 2016. Disponible en: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/174490/TCC%20-%20VANESSA%20LAUS%20DA%20ROSA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

30. Rodríguez, M. R. Estudio de los genes MYF5, PDE1B e IGF1 y los microsatélites BM6026, CSSM34, RM500 Y ETH10 asociados a crecimiento en ganado Criollo Romosinuano. Bogotá D.C: Universidad Nacional de Colombia. 2010. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-29522010000100004 Print version ISSN 0120-2952
31. García L A. Polimorfismos en el gen de la hormona del crecimiento bovina y su asociación a características de producción. Ciencia AUT. 2009; Disponible en: <http://www.revistaciencia.uat.edu.mx/index.php/CienciaUAT/article/view/370/181> ISSN 2007-7521. 4(1) 54-57
32. Castro-Molina SL, Ariza-Botero MF, Ríos-Rodríguez M, Moreno DJ, Guerrero-Castillo GH. Using PCR-SSCP for detecting polymorphism 1843 in the ryanodine receptor gene. Orinoquia, 2011; .15(2), 192-200. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-37092011000200007&script=sci_abstract&tlng=pt ISSN 0121-3709.
33. Ortiz-Sánchez Y, Martínez-Guzmán M, Kübler I, Ariza M F, Castro-Molina S, Infante-González, J. Diversidad genética del Ovinio Criollo de Pelo Colombiano mediante el uso del marcador molecular de tipo polimorfismos de nucleótido simple (SNP). Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú, 2021; 32(1). <http://dx.doi.org/10.15381/rivp.v32i1.19487>
34. Meira, A. N. Single nucleotide polymorphisms in the growth hormone and IGF type-1 (IGF1) genes associated with carcass traits in Santa Ines sheep. Animal, 2019; 460-468. doi:10.1017/S1751731118001362
35. NCBI. (S.f). GH growth hormone Ovis aries (sheep). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/443329>
36. NCBI. (S.f). IGF1 insulin like growth factor 1 Ovis aries (sheep). Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/443318>
37. Kalmes R, Huret J L. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. 2001. Disponible en: Modelo de Hardy-Weinberg: <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/HardySp.html>
38. Supakorn, C. Effect of growth hormone and growth hormone receptor genes for preweaning growth traits in a multibreed beef population. Kasetsart University, Thailandia. 2007.
39. Balia F, Garippa G, Vacca G M. Effetto del polimorfismo del gen GH ovino sulla produzione di latte. (tesis maestría). Italia Università degli studi di Sassari. 2012; Disponible en: http://eprints.uniss.it/8476/1/Balia_F_Effetto_polimorfismo_gene_GH.pdf
40. Gorlov I F, Kolosov Y A, Shirokova N V, Getmantseva L V, Slozhenkina M I, Mosolova N I, Zlobina E Y. Association of the growth hormone gene polymorphism with growth traits in Salsk sheep breed. Small Ruminant Research, 2017;150, 11-14. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2017.02.019>
41. Piza-Jerez A C. Polimorfismos en genes candidatos asociados a parámetros de crecimiento y rendimiento en canal de ovinos (Ovis aries) del centro agropecuario Marengo y concepción, Santander. (Tesis maestría). Universidad Nacional de Colombia, 2018; 129-133. <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/69133>
42. Kumari R, Kumar R, Meena A, Jyotsana B, Prince L, Kumar S. Genetic polymorphism of growth hormone gene in native sheep breeds of India. The Indian Journal of Small Ruminants. 2014; 15-18. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/267926327> Online ISSN: 0973-9718.
43. Thissen J P, Ketelslegers J M, Underwood L E. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. Endocrine reviews. 1994; 15(1), 80-101.doi:<https://doi.org/10.1210/edrv-15-1-80>
44. He J N, Zhahg B Y, Chu M X, Wang P Q, Feng T, Cao G L, Li N. Polymorphism of insulin-like growth factor 1 gene and its association with litter size in Small Tail Han sheep. Molecular Biology Reports. 2012; Disponible en: <https://rd.springer.com/article/10.1007/s11033-012-1846-y>
45. Lateulade- Basigaluz, M D P, Kaitazoff Lago, A. Asociación de un marcador genético del factor similar a la insulina-1 (IGF-1) con características de crecimiento de terneras Aberdeen Angus. (Tesis de grado). Universidad de la Republica, Montevideo, Uruguay. 2012; Disponible en: <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/1679/1/3852bas.pdf>
46. Francis G L, Kerrie A, Mcneil J C, Ballard F J, Owens P C. Sheep Insulin-Like Growth Factors I and II: Sequences, Activities and Assays. Endocrinology. 1989; Disponible en: <https://academic.oup.com/endo/article-abstract/124/3/1173/2531915?redirectedFrom=fulltext>
47. Meira A, Montenegro H, Coutinho L, Mourão G, Azevedo H, Muniz E, Machado A, Junior L, Pedrosa V, Pinto L.

Single nucleotide polymorphisms in the growth hormone and IGF type-1 (IGF1) genes associated with carcass traits in Santa Ines sheep. *Animal. International journal of animal Bioscience*. 2019; 13(3), 460-468. <https://doi.org/10.1017/S1751731118001362>

48. Luridiana S, Mura MC, Di Stefano MV, Pulinas L, Cosso G, Nehme M, Vincenzo C. Polymorphism of insulin-like growth factor 1 gene and its relationship with reproductive performances and milk yield in Sarda dairy sheep. *Veterinary and Animal Science*. 2020; doi:<https://doi.org/10.1016/j.vas.2019.100084>
49. Cuetia-Londoño J A. Polimorfismos de los genes Calpaina, Calpastatina y leptina en diez razas bovinas criollas mediante siete marcadores de polimorfismos de nucleotidos simples (SNPs) (tesis maestria). Universidad Nacional de Colombia Palmira, Colombia. 2012; Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/20014>

La transgresión a la norma 0459 de atención integral en salud con enfoque forense

The transgression of standard 0459 of comprehensive health care with a forensic approach

Mercedes Salcedo-Cifuentes¹, Laura Margarita Bello-Alvarez², Christian Mendez³, Carolina Quiroz⁴, Amparo Bermudez⁵

Resumen

Introducción. Un examen médico forense oportuno y de alta calidad puede potencialmente validar y abordar el delito. **Objetivos.** Evaluar el cumplimiento de los criterios forenses del protocolo y modelo de atención integral en salud para víctimas de agresión sexual según la Resolución 0459 de 2012 en cuatro hospitales del suroccidente de Colombia. **Metodología.** Estudio descriptivo retrospectivo, se diseñó una lista de chequeo con base en la Resolución 0459 de 2012 para evaluar los criterios forenses del proceso de atención de las víctimas de agresión sexual en instituciones hospitalarias de baja y mediana complejidad. Se realizó un análisis descriptivo de los datos. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias absolutas y relativas, se utilizó Z score test con un valor de $p < 0,05$ como significancia estadística. **Resultados.** Se documentaron 131 casos de agresión sexual atendidos en los servicios de urgencias de instituciones de baja y mediana complejidad. El 87% de los casos ocurrieron en mujeres y el 50,4% en personas menores de 14 años. En la mayoría de los casos no se cumplieron criterios de interés forense de la norma de atención integral a víctimas de agresión sexual. **Conclusiones.** El proceso de atención integral con enfoque forense en Colombia es deficiente; vulnera los derechos de las víctimas, transgrede la política de equidad de género y la resolución 0459 de 2012. Estas situaciones podrían

1. Facultad de Salud de la Universidad del Valle. Grupo de investigación CEDETES. Escuela de Salud Pública. Cali, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9681-6893>.

2. Grupo de investigación de Salud Sexual y Reproductiva. Facultad de Salud de la Universidad del Valle.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7285-5150>.

4. Comunicador Social y periodista. Psicólogo (Trabajo de grado). Grupo de investigación CEDETES, Escuela de Salud Pública, Universidad del Valle.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2841-4988>.

4. Grupo de investigación CALIMET. Facultad de Salud de la Universidad del Valle.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2148-7383>.

5. Grupo de investigación CEDETES. Escuela de Salud Pública de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4636-2392>.

Correspondencia: mercedes.salcedo@correounivalle.edu.co

estar impactando de manera significativa en la administración de justicia, la restitución de derechos de las víctimas y la impunidad del delito.

Palabras claves: Delitos sexuales, violencia de género, política de salud, atención integral de salud.

Abstract

Introduction. A high-quality and timely medical forensic examination can potentially validate and address the crime to restore victims' rights, minimize the trauma they may experience, and promote healing. **Aim.** To evaluate compliance with the forensic criteria of the comprehensive health care protocol for victims of sexual assault according to resolution 0459 of 2012 in four hospitals in southwestern Colombia. **Methods.** Retrospective descriptive study, a checklist based on Resolution 0459 of 2012 was used to evaluate the process of care for victims of sexual assault in hospital institutions of low and medium complexity. Descriptive analysis of the data was performed. Categorical variables were presented as absolute and relative frequencies, a Z score test was used with a value of $p < 0.05$ as statistical significance. **Results.** 131 cases of sexual assault treated in the emergency services of low and medium complexity institutions were documented. 87% of the cases occurred in women and 50.4% in people under 14 years of age. In most cases, the standard of comprehensive care for victims of sexual violence was not met. **Conclusion.** The comprehensive care process with a forensic approach in Colombia is deficient; It violates the rights of victims, transgresses the gender equity policy and resolution 0459 of 2012. These situations could be having a significant impact on the administration of justice, the restitution of victims' rights and the impunity of the crime.

Keywords: Sex offenses, gender based violence, health policies, comprehensive healthcare.

Introducción

La agresión sexual (AS) se define como cualquier tipo de contacto o comportamiento sexual que ocurre sin el consentimiento explícito del destinatario de la actividad sexual no deseada. Este delito puede incluir coerción psicológica, el uso de la fuerza, la

amenaza o encontrarse en una situación de poder desigual (1).

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2), casi un tercio (30 %) de las mujeres que alguna vez han tenido pareja han experimentado violencia física y/o sexual de su parte, y alre-

dedor del 7% de las mujeres de 15 años o más también han sido víctimas de agresión sexual por parte de un conocido. En 2014, Stoltenberg *et al.* (3) informaron que el 8 % de los niños y aproximadamente el 18 % de las niñas durante su infancia habían sufrido abuso sexual. Además, un análisis multinivel en 10 países europeos mostró tasas de victimización sexual a lo largo de la vida del 20,4 % y el 10,1 % para mujeres y hombres jóvenes belgas de 16 a 27 años, respectivamente (4).

La OMS (WHO por sus siglas en inglés) recomienda que los sobrevivientes reciban un tratamiento integral inmediato y un seguimiento de hasta seis meses tras la ocurrencia del hecho. El tratamiento implica la atención a lesiones físicas, trauma psicológico y la prevención de embarazos no deseados, VIH y otras infecciones de transmisión sexual (ITS) (2). El seguimiento se debe considerar a largo plazo porque las víctimas corren un mayor riesgo de contraer ITS, tener abortos, ansiedad, depresión, trastorno de estrés postraumático, ideación suicida y uso de sustancias psicoactivas (5).

Un examen médico forense oportuno y de alta calidad puede potencialmente validar y abordar las preocupaciones de las víctimas de agresión sexual, minimizar el trauma que experimentan y promover su curación. Al mismo tiempo, puede aumentar la probabilidad de que la evidencia física (EF) y elementos materiales probatorios (EMP),

recuperados durante su atención ayuden en la investigación de casos penales para el restablecimiento de los derechos vulnerados, la rendición de cuentas por parte de los perpetradores y la prevención de más violencia sexual (6).

Para adelantar este proceso de atención de manera sistemática y estandarizada y articular la asistencia en salud con el proceso judicial, se han elaborado diferentes protocolos que dan pautas de cómo abordar los casos de sobrevivientes de AS con enfoque forense. En un estudio realizado por el Gobierno de Escocia se identificaron diferentes estrategias diseñadas a nivel internacional para el abordaje de las personas víctimas de violencia sexual, i) centros únicos de atención con servicios coordinados que brindan asistencia psicológica, de salud, forense y legal; ii) centros no coordinados en donde las víctimas deben acudir a diferentes sedes; iii) centros integrados mediante los cuales los servicios asistenciales para mujeres que han sido sexualmente agredidas, entre otras estrategias que se integran a los servicios como líneas de ayuda o apoyo interdisciplinar desde instituciones fuera del sector salud (7).

En Colombia, la Resolución 0459 de 2012 del Ministerio de Salud y Protección Social (8), adopta el Protocolo y Modelo de Atención Integral en Salud para Víctimas de Violencia Sexual como una herramienta de atención integral en salud el cual involucra

15 pasos que articulan el proceso de asistencia en salud y el forense, en puntos en

donde se recolectan los EF o EMP y su respectiva cadena de custodia (*ver Figura 1*).

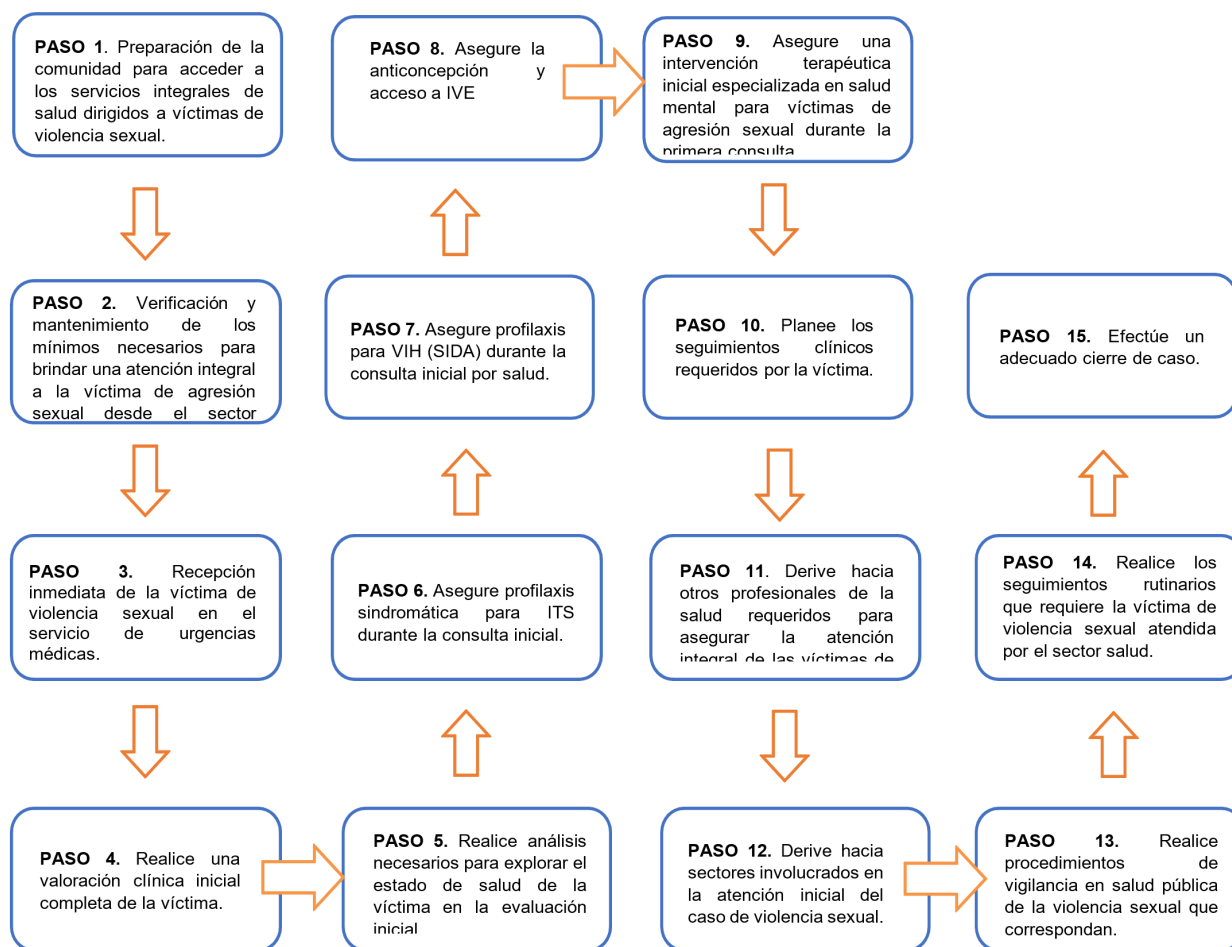


Figura 1. Pasos del modelo de atención integral para víctimas de violencia sexual.

Fuente: Adaptado a partir de la resolución 0459 de 2012.

El modelo de atención está en proceso de ajustes a través de un proyecto de Resolución que se encuentra en consulta pública desde el 2021 (9). Si bien la resolución 0459 debía ser evaluada cada cuatro años, a la fecha son pocas las publicaciones que den cuenta de su cumplimiento en diferentes instituciones de salud (10). Adicionalmente, existe poca información a nivel local y nacional que permita establecer con que fre-

cuentemente se identifican pacientes víctimas de AS en los servicios de urgencias. En Cartagena, un estudio revisó las atenciones a servicios de urgencias y documenta que 1,2% de los casos de urgencias están asociados a hechos violentos, sin embargo no discriminan por tipo de violencia (11). Consecuentemente, el objetivo del estudio consistió en evaluar el cumplimiento de los criterios de interés forense de la resolución

0459 de 2012 en el marco de atención en salud de sobrevivientes de agresión sexual que consultaron a cuatro hospitales ubicados al suroccidente de Colombia en un periodo de tres años.

Materiales y métodos

Tipo de estudio y muestra

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo que incluyó todos los registros de sobrevivientes de AS que acudieron con orden judicial para su valoración en los servicios de urgencias entre el 2014 y el 2016 en los hospitales de municipios ubicados al suroccidente de Colombia.

Características de estudio

Se definió como sobreviviente aquel usuario que llegó al servicio de urgencias con orden judicial para ser valorado por AS. Se consideraron características individuales (edad, género), características del contexto de atención en salud (el nivel de complejidad del hospital y la ciudad de ubicación) y los requisitos de interés forense del marco normativo en Colombia, Resolución 0459 de 2012, es decir requisitos relacionados con los pasos 4 al 8 y 10 a 12 (*ver figura 1*).

Ubicación de los hospitales fuentes de información

El trabajo se llevó a cabo en cuatro hospitales, dos de baja complejidad ubicados en el

departamento del Cauca y dos de mediana complejidad del departamento del Valle del Cauca.

Plan de análisis

Se realizó un análisis descriptivo de los datos. Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión según los resultados de la prueba de normalidad. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias absolutas y relativas. Se usó la prueba de Z score para evaluar si existían diferencias significativas entre las proporciones de cumplimiento y no cumplimiento según nivel de complejidad de los hospitales fuente de información o grupo etéreo de las o los pacientes valorados por AS durante el periodo en estudio. Se consideró un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Consideraciones éticas:

La investigación fue aprobada por el comité institucional de ética de la Universidad Libre Seccional Cali previo aval de las instituciones fuentes de información. De acuerdo con la normatividad para investigaciones en Colombia, está se consideró con un riesgo menor que el mínimo (12).

Resultados

Durante el periodo seleccionado para el estudio se recibieron en los servicios de urgencias de los cuatro hospitales 131 sobrevivientes que llegaron con orden judicial

para su valoración por AS: 42 y 25 en los dos municipios del Valle del Cauca; 17 y 47 en los dos municipios del Cauca.

La media de edad de las víctimas fue 13 años, con dos casos extremos de 4 años y 78 años. Se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar el número de víctimas <14 años con los ≥14

años (Test Z, $p=0,048$). Se presentaron 7 casos de mujeres por cada hombre. De los 131 registros revisados, 10 no contaban con el registro de hora de ingreso y atención, en el resto de los casos no se identificó evidencia de atención diferencial prioritaria por edad y en su mayoría fueron atendidos en un rango de tiempo entre 5 y 6 horas, para triage 3 (*ver Tabla 1*).

Tabla 1. Distribución de los casos según grupos de edad y sexo

	Edad < 14 años	Edad ≥ 14 años	Total
Municipios			
Municipios 1 del Valle del Cauca	25 (59,5%)	17 (40,5%)	42 (32,1%)
Municipio 2 del Valle del Cauca	8 (32%)	17 (68%)	25 (19,1%)
Municipio 1 del Cauca	13 (76,5%)	4 (23,5%)	17 (12,9%)
Municipio 2 del Cauca	20 (42,5%)	27 (57,5%)	47 (35,9%)
Total	66 (50,4%)	65 (49,6%)	131 (100%)
Sexo de la víctima			
Femenino	68 (59,6%)	46 (40,4%)	114 (87%)
Masculino	16 (94,1%)	1 (5,9%)	17 (13%)
Total	64 (64,1%)	47 (35,9%)	131 (100%)
Clasificación de Triage al Ingreso a Urgencias			
Triage 1	6 (33,3%)	12 (66,6%)	18 (13,7%)
Triage 2	5 (55,6%)	6 (44,4%)	9 (6,9%)
Triage 3	54 (57,4%)	40 (42,6%)	94 (71,8%)
Total	65 (53,7%)	56 (46,3%)	121 (100%)*

* Se documentan menos casos en el total, ya que sólo en 121 de los casos fue posible recuperar este dato.

Por otra parte, se identificaron fallas en la recolección del relato de los hechos (datos no mostrados) en el cual la víctima describe en detalle: consumación del hecho, forma como fue accedida (vía vaginal/oral/anal); si el perpetrador eyaculó; si usó condón; si empleó armas o hizo uso de la fuerza para someterle; si hubo uso de drogas o licor para colocar a la sobreviviente en incapacidad de resistir; el número de agresores, entre otros.

Al evaluar cómo se distribuían los hallazgos de cumplimiento en relación con el no cumplimiento según el nivel de complejidad de las instituciones incluidas en el estudio, se evidenció que la descripción de la

EF, los EMP y la trazabilidad en su cadena de custodia no se cumplía en instituciones de baja complejidad, excepto en uno de los hospitales de baja complejidad ubicado en el departamento del Cauca en donde los registros estuvieron muy similares a los de uno de los hospitales de mediana complejidad ubicado en el Valle del Cauca, resaltando que en este municipio la mayoría de los casos fueron <14 años. Adicionalmente, la evidencia demostrativa (gráficas, fotos, radiografías entre otros) presentó debilidades en casi todos los registros revisados al igual que la toma o recolección de muestras para estudios complementarios que pueden significar agravantes dentro del delito según marco normativo colombiano (*ver tabla 2*).

Tabla 2. Variables empleadas para evaluar los registros revisados discriminados por nivel de complejidad.

Requisitos	Hospitales de baja complejidad	Hospitales de mediana complejidad	Total	Prueba z valor de p
Registro en HC de recolección o no de EMP o EF				
Cumple	41 (48,2%)	44 (51,8%)	85 (64,9%)	0,992
No cumple	23 (50%)	23 (50%)	46 (35,1%)	
Total	64 (48,9%)	67 (51,1%)	131 (100%)	
Registro en HC una descripción detallada del tipo de EMP o EF recolectado				
Cumple	30 (41,7%)	42 (58,3%)	72 (55%)	0,096
No cumple	34 (57,6%)	25 (42,4%)	59 (45%)	
Total	64 (48,9%)	67 (51,1%)	131 (100%)	

Requisitos	Hospitales de baja complejidad	Hospitales de mediana complejidad	Total	Prueba z valor de p
Registra en la HC de donde se recolectan los EMP o EF				
Cumple	30 (42,9%)	40 (57,1%)	70 (53,4%)	0,191
No cumple	34 (55,7%)	27 (44,3%)	61 (46,6%)	
Total	64 (48,9%)	67 (51,1%)	131 (100%)	
Registra en la HC una descripción detallada del tipo de lesión y su ubicación en la región genital y paragenital				
Cumple	15 (28,3%)	38 (71,7%)	53(40,5%)	0,0001
No cumple	49 (62,8)	29 (37,2%)	78 (59,5%)	
Total	64 (48,9%)	67 (51,1%)	131 (100%)	
Registra en la HC una descripción detallada del tipo de lesión y su ubicación en la región extragenital				
Cumple	14 (45,2%)	17 (54,8%)	31 (23,7%)	0,79
No cumple	50 (50%)	50 (50%)	100(76,3%)	
Total	64 (48,9%)	67 (51,1%)	131 (100%)	
Registra en la HC una descripción detallada del tipo de lesión y su ubicación en la región anal y perianal				
Cumple	15 (28,3%)	38 (71,7%)	53 (40,5%)	0,0001
No cumple	49 (62,8%)	29 (37,2%)	78 (59,5%)	
Total	64 (48,9%)	67 (51,1%)	131 (100%)	
Registra y adjunta a la HC evidencia demostrativa el tipo de lesión (fotos, gráficas, radiografías)				
Cumple	6 (75%)	2 (25%)	8 (6,1%)	0,246
No cumple	58 (47,2%)	65 (52,8%)	123 (93,9%)	
Total	64 (48,9%)	67 (51,1%)	131 (100%)	

Requisitos	Hospitales de baja complejidad	Hospitales de mediana complejidad	Total	Prueba z valor de p
Registra en la HC la presencia o no de signos de posible infección de transmisión sexual				
Cumple	4 (19%)	17 (81%)	21 (16%)	0,004
No cumple	60 (54,5%)	50 (45,5%)	110 (84%)	
Total	64 (48,9%)	67 (51,1%)	131 (100%)	
Registra en la HC la solicitud o no de toma de muestra para estudio alcoholemia				
Cumple	4 (66,6%)	2 (33,3%)	6 (4,6%)	0,636
No cumple	60 (48%)	65 (52%)	125 (95,4%)	
Total	64 (48,9%)	67 (51,1%)	131 (100%)	
Registra en la HC la solicitud o no de estudio de sustancias psicoactivas				
Cumple	4 (66,6%)	2 (33,3%)	6 (4,6%)	0,636
No cumple	60 (48%)	65 (52%)	125 (95,4%)	
Total	64 (48,9%)	67 (51,1%)	131 (100%)	
Registra y adjunta a la HC la obtención del consentimiento informado				
Cumple	0	0	0	-
No cumple	64 (48,9%)	67 (51,1%)	131 (100%)	
Total	64 (48,9%)	67 (51,1%)	131 (100%)	

Estas variables hacen referencia a los hallazgos clínicos y recolección de evidencia

El estudio finalizó con una valoración global de la proporción de registros que cumplieron con los criterios forenses del proceso de atención de acuerdo a la Resolución 0459 de 2012 discriminando entre los < 14 años y los \geq 14 años. Los resultados mos-

traron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos considerando el indicador “presencia de datos relacionados con el abordaje forense del caso”, es decir la descripción de las lesiones, el tipo de EF o EMP recolectado y la prioridad en la

atención (triage). En relación con los otros indicadores: cadena de custodia de EF o EMP, la presencia de datos relacionados con la identificación del agresor y el registro de datos relacionados con las acciones

en salud posteriores a la atención de urgencias, no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos etarios (*ver tabla 3*).

Tabla 3. Indicadores de calidad en el cumplimiento de la resolución 0459 de 2012 discriminada por rango edad de las víctimas.

Grupo de variables	Edad < 14 años (%)	Edad ≥ 14 años (%)	Prueba Z Valor de p
Datos relacionadas con el abordaje con enfoque forense del caso	60,0	41,8	0,01
Datos que contribuyen a la identificación del agresor y la forma como se cometió la AS	19,5	22,0	0,65
Datos que hacen referencia a los hallazgos y recolección de evidencia	9,7	8,4	0,74
Datos relacionadas con las acciones posteriores a la atención en urgencias	20,8	21,1	0,95

Discusión

Los profesionales de la salud que brindan atención a sobrevivientes de AS tienen el deber de facilitar la atención médica integral, una respuesta sensible al intenso trauma, la documentación forense completa de los hallazgos de lesiones en la sobreviviente, la recopilación de EF o EMP, la planificación del apoyo y seguimiento a las sobrevivientes y el suministro del testimonio de los relatos entregados por estas e incluso del personal que ha tenido que ver con el proceso de asistencia integral (1).

Para orientar este proceso de atención en salud, múltiples instrumentos (protocolos) y lineamientos internacionales se han dise-

ñado (7, 13). En Colombia, la Resolución 0459 de 2012 (8) presenta un protocolo en donde se especifica las condiciones mínimas que se deben cumplir para realizar un adecuado diagnóstico, tratamiento y seguimiento a estas sobrevivientes que acuden a los servicios de urgencias. Estudios que den cuenta del cumplimiento de estos lineamientos son pocos y limitados a muestras pequeñas (10, 14, 15).

Este es un estudio que reporta cómo fue el manejo de los criterios forenses (descripción de hallazgos de lesiones, la recolección de EF y EMP, la prioridad de la atención en crisis entre otros) en 131 casos de personas víctimas de violencia sexual. Un número similar de registros fue incluido en el es-

tudio de Caballero *et al.* (15) en un hospital universitario pediátrico de cuarto nivel de complejidad en la ciudad de Bogotá. En esta misma ciudad se identificó otro estudio realizado en tres hospitales de segundo, tercero y cuarto nivel de complejidad en donde se revisaron 23 registros. Vale la pena resaltar que este estudio revela la situación de los casos de AS conocidos en servicios de salud en municipios pequeños, con hospitales locales que son el referente para toda la población urbana, suburbana y rural que les rodea.

Los resultados muestran la edad temprana como una característica relevante durante el periodo de estudio, hallazgos consistentes con los de Salcedo-Cifuentes *et al.* (16); Mwangi *et al.* (17) y Haider *et al.* (18), quienes identificaron como grupo más vulnerable a niños, niñas y adolescentes (NNA) del sexo femenino. En este mismo sentido, la encuesta nacional de violencia contra NNA en Colombia mostró que un alto porcentaje de los encuestados fueron víctimas de AS antes de cumplir 18 años (44,0%) (19). Resultados similares a estos se reportan para las Américas, donde menores de 17 años han experimentado abuso físico, sexual o emocional, lo que corresponde a más de 99 millones de niños en América Latina y el Caribe y más de 40 millones en América del Norte (20).

El reporte de la hora de llegada y hora de atención de las víctimas de AS en las histo-

rias clínicas de las instituciones hospitalarias de baja complejidad, donde no hay un registro alterno de triage para la priorización de los casos que acuden al servicio de urgencias es fundamental. Los resultados de este estudio muestra que menos del 10% de las historias revisadas documentaron estos datos y contrario a lo que se espera según el marco normativo en Colombia, la mayor proporción, según la diferencia de hora de atención en relación con la hora de llegada al servicio de urgencias, se atendieron bajo triage 3. Sin embargo, resalta que uno de los hospitales de baja complejidad ubicado en el departamento del Cauca, institución que atendió el mayor número de casos de AS en < 14 años, valoró bajo triage 1 todos los casos. Los protocolos internacionales e incluso el protocolo de la Resolución 0459 de 2012 de Colombia coinciden en la prioridad en la atención. Esta atención prioritaria con enfoque forense busca prevenir la pérdida de EF o EMP disponibles al momento del conocimiento de los hechos y aumentar las posibilidades de esclarecer lo ocurrido e identificar a los responsables. Además de contribuir en la disminución de los efectos revictimizantes en el proceso penal (21).

Una atención prioritaria dentro de las primeras 72 horas post-asalto para la recuperación de EF o EMP es lo que demandan la mayoría de los protocolos; sin embargo, hay que tener presente que este proceso no descartar la posibilidad de recuperar semen o espermatozoides en muestras más allá

de este tiempo incluso hasta los 3 días. La persistencia de espermatozoides permite la obtención de ácido desoxirribonucleico (ADN) para los estudios genéticos forenses (15, 22, 23).

Por otra parte, el tiempo transcurrido entre el hecho y la valoración médica es muy importante dado su impacto en la presencia de lesiones físicas en el caso de menores de 5 años, en quienes después de las 72 horas se debe buscar evidencia traza que vincule al agresor (24). Además, en estos casos, si hay lesiones, la mayoría se curan sin hallazgos residuales. No obstante, los estudios son claros en indicar que la ausencia de hallazgos físicos en niñas y niños que alegan AS no excluye esta agresión y es de hecho lo que se esperaría dada la naturaleza del proceso de cicatrización de heridas (25).

Las fallas en la recolección del relato de los hechos fue frecuente, razón por la cual no se procedió a discriminar el tipo de preguntas que se deben hacer de acuerdo a la edad (8, 26). Procurar una declaración completa de las sobrevivientes reduce las posibilidades de que sea necesario contactarlas para una declaración posterior que pueda conllevar a su revictimización. Además, estas nuevas declaraciones pueden traer impresiones o contradicciones con el registro deficiente del relato de los hechos en las historias clínicas, lo cual no significa que estén mintiendo. Aquí se debe tener en cuenta que la memoria de hechos traumáticos puede ser afectada por la gravedad del

daño, el paso del tiempo o la etapa del ciclo vital en que se encuentra la sobreviviente. Por otra parte, el relato es clave para la criminología puesto que permite identificar el *modus operandi* o precisar comportamientos misóginos del agresor (28).

Un bajo cumplimiento en la descripción del tipo de EMP y EF y del aporte (o registro) de la evidencia demostrativa (fotos, imágenes o gráficas de las lesiones a nivel genital, paragenital y extragenital) entre los profesionales de servicios de salud de baja complejidad en comparación con los de mediana complejidad fue una debilidad marcada. Esto puede ser el resultado de factores como 1) no contar con recurso humano con disponibilidad específica para la atención integral con enfoque forense de esos casos; 2) vacíos en los diagnósticos, registros y la orientación interdisciplinaria entre profesionales asistenciales con pocas oportunidades de actualización y 3) las condiciones de contratación temporal, la presencia de profesionales en servicio social obligatorio con baja experiencia, sumado al desconocimiento de la responsabilidad que tienen tanto los profesionales como las instituciones de asistencia en salud en relación con la atención integral con enfoque forense de estos casos a pesar que este tipo de hechos ya son reconocidos como eventos prioritarios en salud desde el 2010 (10,1).

En este mismo sentido Amin *et al.* (26) encontraron en su estudio que si bien los médicos indican que sus roles son claves en

el cuidado de los sobrevivientes de AS, se presentan varias barreras de distinto tipo durante su proceso de atención en servicios de urgencias: personales, como la incomodidad con el tema de AS; de comunicación, con referencia a la relación médico-paciente y obstáculos del sistema, por ejemplo, prioridades en urgencias que compiten por el tiempo de atención de la víctima de AS dificultando su capacidad para cumplir a cabalidad con los roles del profesional asistencial e interpersonales como son apoyar a la víctima y actuar como defensor de sus derechos en un sistema complejo. Algo similar relacionado con el conocimiento del manejo de estos casos fue reportado por Faronbi *et al.* (27) quienes también revelan que el 73,91 % de los trabajadores de la salud incluidos en su estudio no han recibido capacitación en el manejo de los casos de violencia sexual o son cursos insipientes.

Una debilidad en todos los registros incluidos en el estudio fue la ausencia física del consentimiento informado o la no mención de su obtención en las historias clínicas de las sobrevivientes valoradas. Subramanian & Green (1) recomiendan obtener el consentimiento informado para la evaluación médica, la recolección de EMP/EF y el tratamiento según la política del hospital. Así mismo Mendoza *et al.* (29) resalta que el consentimiento informado no es solo la firma de un documento, es un proceso de ilustración continuada al paciente, reconociendo su plena autodeterminación, libre

desarrollo de la personalidad y voluntad propia, conforme comprenda los beneficios, riesgos y alternativas que ha de prestar el talento humano en atención a los derechos fundamentales de las víctimas.

El personal de salud debe ponderar cada condición en la cual se encuentra la víctima, su capacidad de comprensión y el impacto psicológico y social, para así pasar a los procedimientos tanto clínicos como forenses de modo que esta pueda rechazar alguno e incluso escoger el profesional que la atienda durante la valoración (28, 30). El uso del consentimiento informado al momento de abordar a la víctima para su exploración física, recolección de EMP/EF o la recogida de los datos y su debida atención integral, como expresiones de normas institucionales y códigos deontológicos deben ser asumidos con seriedad y compromiso por los profesionales de la salud (31). Estas normas y códigos exhortan al personal de salud a actuar de tal modo que la atención a sobrevivientes de AS se realice considerando que son personas semejantes en su condición de ser humano, que no se aborden estos casos siempre como un fin y nunca como medio, instrumentalizando a los sobrevivientes como objeto de diagnóstico y de recolección de pruebas de obligatorio cumplimiento en su quehacer.

Fue bajo el porcentaje de registros en donde se evidenció la orden de solicitud de estudios complementarios para buscar enfermedades de transmisión sexual (ETS),

consumo alcohol o psicoactivos. Dentro de las ETS que se diagnostican con mayor frecuencia y se vinculan con las AS son *Chlamydia* y *Neisseria gonorrhoeae*. Sin embargo, dado los periodos de ventana requeridos para el desarrollo de la enfermedad, la literatura científica no puede proporcionar datos estimados confiables sobre el riesgo de transmisión considerando además otras ETS como herpes, hepatitis B o infección por VIH a causa de la AS, razón por la cual los estudios en sobrevivientes son obligatorios con el fin de descartar infecciones previas que lleven a decisiones erradas por parte del ente acusador y del mismo juez o establecer nexo causal con la AS (32). Aunque hay evidencia científica que da cuenta de un mayor riesgo de ETS en personas víctimas de violencia intrafamiliar, ya sea sexual, física o psicológica (33).

Por otra parte, el registro de indagación por el posible suministro de alcohol o sustancias psicoactivas y el registro de la solicitud de estudios que confirmen la presencia de estos compuestos estuvo ausente en la mayoría de los casos revisados, esto hace que se dificulte la prueba del agravante punitivo “puesto en incapacidad de resistir o en estado de inconsciencia”. Vale la pena resaltar que en ninguno de los registros se evidenció el reporte de alguna víctima de AS en condición de discapacidad. Esta condición de la víctima, conlleva a otro agravante del delito pues involucra a una persona en condiciones de inferioridad psíquica que

le impidan comprender la relación sexual o dar su consentimiento.

Otro agravante que no se logró confirmar su consideración en los registros evaluados es el embarazo producto de la AS. Las altas tasas de embarazo en < 15 años se asocian, en gran medida, a situaciones abusivas, violencia sexual y vulnerabilidad por falta de acceso a servicios de salud y protección de derechos efectivos así como deficiencias en su prevención a través de la provisión de anticoncepción de emergencia como está establecido en la norma (34). El riesgo de embarazo producto de violencia sexual es más alto en mujeres victimizadas al interior de las relaciones de pareja abusivas, en donde como forma de victimización se evidencia, además, la restricción de acceso a métodos anticonceptivos y/o servicios de salud sexual y reproductiva (35).

En Colombia, la Sentencia C-355 de 2006 (36) y la Sentencia C-055 de 2022 (37), reconocen el derecho de la interrupción voluntaria del embarazo, pero no obliga, cuando este ha sido producto de una violación. La víctima puede optar por la interrupción voluntaria del embarazo, con lo cual se ratifican los derechos a la autonomía y la autodeterminación reproductiva. Por ello, es relevante que en los registros de atención de las víctimas de AS se deje la evidencia que se dio la asesoría en varias opciones. En este sentido, se le debe informar a la sobreviviente que aun estando inmersas en un proceso penal pueden optar por continuar

la gestación y asumir la maternidad o dar el producto de la gestación en adopción o recibir anticoncepción de emergencia (8,9).

El análisis del estudio finalizó con una evaluación de cómo se llevó a cabo el manejo de los casos con enfoque forense con base en las problemáticas jurídicas detectadas. Según los hallazgos de este estudio hay un mejor manejo de los casos cuando se trata de menores de 14 años. En este sentido se documenta mejor las lesiones, se considera recolectar EMP y EF y la atención prioritaria. Estos resultados con diferencias significativas según grupo etario contrastaron con los datos que definieron los otros tres indicadores como fueron los que permiten identificar el agresor, los que hacen referencia a la evidencia demostrativa de los hallazgos así como los que permiten evidenciar si el profesional que abordó el caso tuvo en cuenta los análisis de seguimiento o monitoreo luego de su asistencia en el servicio de urgencias. Reporte similar fue hecho por Sampedro-Arrubla, Suel-Cock, Quiñones-Camargo y Coronado-Díaz (28), quienes identificaron dificultades relacionadas con 1) preparación y aptitudes del personal que interviene en el proceso de atención, aludiendo a la ínfima capacitación y la falta de sistemas adecuados encargados de supervisar el abordaje realizado por personal en estos casos; 2) las instalaciones utilizadas para la atención de las víctimas, donde se reconocen fallas en las características del lugar: tamaño, iluminación, higiene, no proporciona la privacidad suficiente para la atención;

3) la implementación de políticas públicas en la materia que, a pesar del compromiso demostrado por el Estado Colombiano con la protección a las víctimas de delito sexual, denota camino por recorrer en términos de la aplicación y ejecución de protocolos para la atención de las sobrevivientes, programas de capacitación financiados enfocados en mejorar la asistencia de las mismas, y campañas de socialización de los derechos que tienen y las rutas de atención a las cuales podrían acudir; 4) los servicios prestados a las sobrevivientes, que hacen referencia a la prestación de una asistencia integral (física, psicológica, jurídica), que cuente además con un seguimiento permanente; y 5) la evocación de los hechos; relacionada con la fatiga y angustia producida por la evocación reiterada de los hechos que se le solicita a la sobreviviente. Estos resultados fueron consistentes con los de Barragán-Gamba & Rojas-Rodríguez (14) y el de Moreno *et al.* (10) quienes de manera conjunta identificaron barreras actitudinales y administrativas, las cuales terminan revictimizando a las sobrevivientes y vulnerando sus derechos. En general, no se evidenció la aplicación de manera oportuna y efectiva de todos los procedimientos establecidos en el protocolo de atención en salud integral para víctimas de violencia sexual, no se evidenció el manejo de casos por parte de un equipo interdisciplinario, la falta de entrenamiento del personal y una deficiente coordinación intersectorial. Todas estas barreras contribuyen a transgredir el marco normativo en Colombia, que por el contrario busca el restablecimiento

de los derechos de las sobrevivientes de AS y su atención integral para mitigar todos los eventos adversos asociados posteriores al delito e incluso el proceso judicial.

Conclusiones

Las normas operan como matrices simbólicas y penales de restablecimiento de los derechos de las sobrevivientes de AS, los cuales no alcanzan a ser cubiertos por los procesos y procedimientos internos del sistema de salud que es reiterativo en transgredir aquellas que están bajo su tutela y que configuran graves consecuencias en materia del derecho penal.

En este sentido, el manejo de los casos con perspectiva forense y la cadena de custodia de los EMP/EF así como su respectiva oportunidad de recolección de acuerdo a como se consumaron los hechos muestran debilidades, lo que deja al descubierto actuaciones no conformes según el marco legal en Colombia para prevenir, investigar y sancionar las agresiones sexuales como reza la Resolución 0459 de 2012 (8).

Considerando que la violación es un fenómeno de fuerte impacto en la vida de niños, niñas, adolescentes y personas adultas, su testimonio no sólo debe tomarse como un dato o un hecho que configura un tipo de registro formal, estos relatos son episodios de sufrimiento y de riesgo crónico en salud mental y social, lo cual eleva la obli-

gatoriedad del personal de la salud en no transgredir la norma la cual opera como un dispositivo de norma sustancial que demanda cumplimientos interinstitucionales e interdisciplinarios. La no documentación de los datos que se esperan encontrar en los relatos de los hechos que rinden las víctimas, ponen en evidencia el desconocimiento de la importancia de estos no solo para el proceso de investigación judicial sino para mitigar la revictimización como lo menciona el marco normativo que debe aplicar el personal sanitario de todo municipio, sea cabecera o periferia.

La crisis del sistema sanitario en materia del rol del personal, se inscribe en una crisis de ética profesional, bioética y formación humanística, donde el estado y las instituciones son responsables de la salud y la calidad de vida psicosocial de las víctimas. Los riesgos crónicos padecidos por las sobrevivientes de AS son dispositivos claros de violación de las normas y un desafío que convoca a repensar el diseño de la atención sanitaria en su política de implementación y cualificación del personal de salud.

El estado colombiano debe ser garante en la vigilancia de la implementación de las políticas y normatividad que protegen los derechos de las niñas, niños, adolescentes y mujeres en particular cuando se trata de violaciones a la vida y a la integridad de la persona, como bien se evidencian en los registros de atención de cuatro hospitales que corresponden a municipios que tienen

población étnica, afrodescendiente, indígena y mestiza, con alta vulnerabilidad social, donde tratados internacionales, establecen obligaciones especiales en favor de estos sectores.

Agradecimientos

A todos los directivos de las instituciones que fueron fuente de información y apoyaron el desarrollo de los diferentes trabajos que permitieron consolidar este documento.

Conflicto de interés: Ninguno

Fuente de financiación: Propia

Referencias

1. Subramanian S, Green, JS. The General Approach and Management of the Patient Who Discloses a Sexual Assault. *Mo Med.* 2015; 112(3):211-7. PMID: 26168593.
2. WHO. Health care for women subjected to intimate partner violence or sexual violence. Geneva: World Health Organization; 2014.
3. Stoltenborgh M, Bakermans-Kranenburg MJ, Alink LRA, van IJzendoorn MH. The prevalence of child maltreatment across the globe: Review of a series of meta-analyses. *Child Abuse Review.* 2015; 2015(24):37-50. Available from <https://doi.org/10.1002/car.2353>
4. Krahé B, Berger A, Vanwesenbeeck I, Bianchi G, Chliaoutakis J, Fernández-Fuertes AA, *et al.* Prevalence and correlates of young people's sexual aggression perpetration and victimisation in 10 European countries: a multi-level analysis. *Cult Health Sex.* 2015;17(6):682-99. doi: 10.1080/13691058.2014.989265.
5. Stockman JK, Hayashi H, Campbell JC. Intimate Partner Violence and its Health Impact on Ethnic Minority Women [corrected]. *J Womens Health (Larchmt).* 2015; 24(1):62-79. doi: 10.1089/jwh.2014.4879
6. Hoehn EF, Overmann KM, Fananapazir N, Simonton K, Makoroff KL, Bennett BL, *et al.* Improving Emergency Department Care for Pediatric Victims of Sexual Abuse. *Pediatrics.* 2018; 142(6):e20181811. doi: 10.1542/peds.2018-1811.
7. Kanan Y, Taskforce for the Improvement of Services for Victims of Rape and Sexual Assault. Overview and comparison of international models of service provision for victims of sexual assault Final Report. 2018. Overview and comparison of international models of service provision for victims of sexual assault.
8. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución de 0459 de 2012 por medio de la cual se adopta el Protocolo de Atención en salud para Víctimas de Violencia Sexual. (06 de Marzo de 2012) Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/Resolucion-0459-de-2012.PDF>
9. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución en convocatoria pública del año 2021 por medio de la cual se actualiza el Protocolo de Atención en salud para Víctimas de Violencia Sexual. Disponible en: <https://consultorsalud.com/wp-content/uploads/2020/12/Actualizacion-Protocolo-de-Atencion-en-salud-para-Victimas-de-Violencia-Sexual.pdf>
10. Moreno SP, Barreto M, Sanabria P, Gonzalez LA & Pinzon A. Evaluación de la atención de la violencia sexual: experiencia en tres hospitales de Bogotá. *Rev. Facultad Nacional de Salud Pública.* 2013; 31(2), 195-201. Disponible en http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-386X2013000200005&lng=en&tlng=es
11. Bedoya E. Atención de urgencias en Cartagena, Colombia. *NOVA.* 2017; 15(27):91-101.
12. Colombia. Ministerio de Salud. Resolución 8430 por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. (4 de Octubre de 1993) <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
13. Slade N, Insights MSD, Ministry of Social Development. Literature review on international best court support models for victim survivors of sexual violence. Wellington: Ministry of Social Development; 2020. Available from <https://www.msd.govt.nz/documents/about-msd-and-our-work/publications-resources/literature-reviews/literature-review-on-international-best-court-support-models-for-victim-survivors-of-sexual-violence.pdf>

14. Barragán-Gamba D, Rojas-Rodríguez LD. Atención en salud a las mujeres víctimas de violencia sexual en un municipio de Colombia. *Magna Scientia UCEVA*. 2021;1:1, 43-51. <https://doi.org/10.54502/msuceva.v1n1a7>
15. Caballero VA, Gomez P, Narvaez CM. Cumplimiento del Protocolo para la Atención Integral en Salud a Víctimas de Violencia Sexual, en un Servicio de Pediatría en Bogotá (Colombia). *Acad. Nal. de Med*. 2019; 41(4): 322-338.
16. Salcedo-Cifuentes M, Pino AL, Cortés L. Caracterización de los casos de violencia sexual atendidos en dos instituciones prestadoras de servicios de salud del municipio de Palmira-Valle Del Cauca, Colombia. *Rev. Méd. de Risaralda*. 2018; 24(1), 9-14. Available from <https://doi.org/10.22517/25395203.14941>
17. Mwangi MW, Kellogg TA, Brookmeyer K, Buluma R, Chiang L, Otieno-Nyunya B, *et al.* Perpetrators and context of child sexual abuse in Kenya. *Child Abuse Negl*. 2015; 44: 46-55. doi: 10.1016/j.chiabu.2015.03.011.
18. Haider A, Sohail K, Jahanzeb K, Shemaila S. A Study of Female Sexual Offences in the Year 2013 at DHQ Hospital Dera Ismail Khan. *Ann. Pak. Inst. Med. Sci*. 2014; 10(4);187-192.
19. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Encuesta de Violencia contra Niños, Niñas y Adolescentes en Colombia, 2018. Bogotá, Colombia: Gobierno de Colombia; 2019.
20. Hillis S, Mercy J, Amobi A, Kress H. Global Prevalence of Past-year Violence Against Children: A Systematic Review and Minimum Estimates. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20154079. doi: 10.1542/peds.2015-4079.
21. Colombia, Fiscalía general de la Nacional. Resolución 01774 por medio de la cual se adopta el protocolo de investigación de violencia sexual y se establecen medidas para su implementación y evaluación. (14 de Junio de 2016) Disponible en <https://www.fiscalia.gov.co/colombia/wp-content/uploads/Resoluci%C3%B3n-01774-003.pdf>.
22. Casey DG, Domijan K, MacNeill S, Rizet D, O'Connell D, Ryan J. The Persistence of Sperm and the Development of Time Since Intercourse (TSI) Guidelines in Sexual Assault Cases at Forensic Science Ireland, Dublin, Ireland. *J Forensic Sci*. 2017;62(3):585-592. doi: 10.1111/1556-4029.13325.
23. Gingras F, Paquet C, Bazinet M, Granger D, Marcoux-Legailu K, Fiorillo M, *et al.* Biological and DNA evidence in 1000 sexual assault cases. *Forensic Sci Int Genet*. 2019;2:138-40. Available from <https://doi.org/10.1016/j.fsigs.2009.09.006>
24. Tozzo P, Ponzano E, Spigarolo G, Nespeca P, Caenazzo L. Collecting sexual assault history and forensic evidence from adult women in the emergency department: a retrospective study. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):383. doi: 10.1186/s12913-018-3205-8.
25. Miziara ID, Miziara CSMG, Salguero Aguiar L, Alvez B. Physical evidence of rape against children and adolescents in Brazil: Analysis of 13,870 reports of sexual assault in 2017. *SAGE Open Medicine*. 2022;1-9. doi:10.1177/20503121221088682
26. Amin P, Buranosky R, Chang JC. Physicians' Perceived Roles, as Well as Barriers, Toward Caring for Women Sex Assault Survivors. *Womens Health Issues*. 2017;27(1):43-49. doi: 10.1016/j.whi.2016.10.002.
27. Faronbi JO, Olabisi OI & Grace EO. Perception, Knowledge, and Management of Sexual Violence among Health Workers in a Tertiary Hospital in Nigeria. *International Journal of Caring Sciences*. 2021; 14(2): 972-982. http://www.internationaljournalofcaringsciences.org/docs/18_faronbi_original_14_2.pdf
28. Sampedro-Arrubla JA, Suelst-Cock V, Quiñones-Camargo C, Coronado-Díaz, JD. Proyecto de Atención a Víctimas de Violencia Sexual en el Consultorio Jurídico de la Pontificia Universidad Javeriana. *Vniversitas*. 2014; (119):217-317. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.VJ129.pavv>
29. Mendoza-Villa JM, Herrera-Morales LA. El consentimiento informado en Colombia. Un análisis comparativo del proyecto de ley 24 de 2015 con el código vigente y otros códigos de ética. *Revista CES Derecho*. 2017; 8(1):156-171. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2145-77192017000100009&lng=en&tlng=es
30. Rahnnavardi M, Shahali S, Montazeri A, Amadi F. Health care providers' responses to sexually abused children and adolescents: a systematic review. *BMC Health Serv Res*. 2022; 22(441). <https://doi.org/10.1186/s12913-022-07814-9>
31. Ricœur, P. Amor y justicia. Colección Esprit Número 5. Madrid, España: Caparrós Editores; 2000.

32. Sachs CJ, Ladd M, Thomas B. Sexual Assault Infectious Disease Prophylaxis. [Updated 2022 Apr 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482239/#>
33. Andrade RF, Araújo MA, Vieira LJ, Reis CB, Miranda AE. Intimate partner violence after the diagnosis of sexually transmitted diseases. *Rev Saude Pública.* 2015;49:3. doi: 10.1590/s0034-8910.2015049005424.
34. Organización de Estados Americanos. Acceso a la justicia para mujeres víctimas de violencia en las Américas. 2007 Disponible en <https://www.cidh.oas.org/women/acceso07/cap1.htm>.
35. World Health Organization. Violence against women. Intimate partner and sexual violence against women. Ginebra. 2014. Available from https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112325/WHO_RHR_14.11_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=yIntimate partner violence after the diagnosis of sexually
36. República de Colombia. Corte Constitucional. Sentencia C-355/06. Disponible en <https://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2006/c-355-06.htm>
37. República de Colombia. Corte Constitucional. Sentencia 055/02. Disponible en <https://www.corteconstitucional.gov.co/Relatoria/2022/C-055-22.htm>

Perception of health programme students on the use of an augmented reality tool in anatomical practices

Percepción de los estudiantes de programas de salud sobre el uso de una herramienta de realidad aumentada en prácticas anatómicas

Luis Alejandro Torres¹, Cesar Corchuelo², Raquel Amalia Vélez³, Juan Fernando Flórez⁴

Abstract

Introduction. Augmented reality in the medical field has continuously grown, supporting theoretical and practical components. This technology presents a safe environment for experimentation for health science students. **Objective.** This research analyses the acceptance of health science students with the augmented reality tool HOLOMARKERS. It allows the user to place virtual pins on human biological material to achieve labelling of tissues, muscles, and organs, avoiding direct contact with the sample. **Methodology.** A technology acceptance model analyses the influence of HOLOMARKERS on student acceptance. Each core of the model has four Likert-scale questions. The sample size surveyed is 17 health science students. Four cores structure a technology acceptance model: theoretical background, acceptance of use, perceived ease of use and perceived usefulness of use; analyses of the acceptance of HOLOMARKERS by students. **Results.** Perceived usefulness of the tool and the students' previous theoretical background influence the acceptance of tool. **Conclusion.** The students surveyed highlighted the usefulness of HOLOMARKERS for developing practices in the macroscopic anatomy laboratory with human biological material.

Keywords: Augmented Reality, Anatomy, Technology Assessment (DeCS/MeSH).

1. Electronics, Instrumentation and Control Department. Universidad del Cauca.

2. Electronics, Instrumentation and Control Department. Universidad del Cauca.

3. Morphology Department. Universidad del Cauca.

4. Electronics, Instrumentation and Control Department. Universidad del Cauca.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1646-4419>

Correspondence: jflorez@unicauca.edu.co

Resumen

Introducción. La realidad aumentada en el campo de la medicina tiene un crecimiento continuo, brindando apoyo en componentes teóricos y prácticos. Esta tecnología presenta un entorno seguro para la experimentación de estudiantes de ciencias de la salud. **Objetivo.** La presente investigación analiza la influencia sobre la aceptación de estudiantes de laboratorios de morfología con la herramienta de realidad aumentada HOLOMARKERS. Esta herramienta permite al usuario colocar alfileres virtuales sobre material biológico humano para un etiquetado de tejidos, músculos y órganos, evitando contacto directo con la muestra. **Metodología.** Para analizar la influencia de HOLOMARKERS en la aceptación de los estudiantes, se usó un modelo de aceptación de la tecnología. Cada uno de los cuatro núcleos del modelo se constituye por cuatro preguntas en escala Likert. El tamaño de la población encuestada fue de 17 estudiantes de ciencias de la salud. **Resultados.** La aceptación de HOLOMARKERS por parte de los estudiantes es influenciada por la utilidad percibida de la herramienta y la formación teórica previa de los estudiantes. **Conclusiones.** Los estudiantes encuestados resaltan la utilidad de HOLOMARKERS para el desarrollo de las prácticas en el laboratorio de anatomía macroscópica con material biológico humano.

Palabras clave: Realidad aumentada, Anatomía, Evaluación Tecnológica (DeCS/MeSH).

Introduction

Since 2020, educational institutions have rapidly integrated new technological elements into academic training (1). This change in education challenges teachers to implement virtual laboratory practices, especially in careers such as engineering and health sciences (2). Health science laboratories present biohazards due to accidents, and the biological material used in laboratories is scarce and subject to constant wear and tear (3). Extended reality: virtual, mixed and augmented (4), has been steadily growing in different areas of knowledge.

These technologies provide quick access to information (5,6), developing research methodologies in universities, learning alternatives and interaction between students and teachers(7–9).

Augmented reality in healthcare supports primary science teaching (10) and minimally invasive surgery training (11,12). Improving the learning curve with a safe practice environment for students (13,14), anomaly detection (15), large-scale histological studies (16), microsurgery and pathology training (11,17), and the implementation of telemedicine practices (18,19). These ad-

vantages are notable when employing specialised devices with natural integration for users (20,21). These applications lack markers to recognise the manipulated structures' names (22–25). Some of the difficulties of augmented reality in healthcare are the complexity of simulating environments in a real surgical procedure and the design of human-computer interfaces to facilitate interaction with the applications (20).

One technology that compensates for previous difficulties is HoloLens, used in different augmented reality applications. In (26), the authors evaluated mixed reality with HoloLens for teaching macroscopic and microscopic anatomy of the respiratory system; it is an effective teaching tool with a favourable learning experience. In (27), the investigation develops a model of a face with all its structures using HoloLens as an alternative for teaching anatomy and compensating for the scarcity of human biological material, achieving an immersive experience with an accurate 3D perception of the face.

The present research analyses the acceptance of students in face-to-face morphology lessons with the augmented reality tool HOLOMARKERS. The tool aims to support the teaching processes of human anatomy, to compensate for the scarcity and deterioration due to the use of human biological material, and to reduce possible accidents in the Macroscopic Anatomy laboratory of the Department of Morphology

of the Faculty of Health Sciences of the University of Cauca.

Material and methods

The present research had a quantitative approach with a non-experimental cross-sectional design, where the universe consisted of undergraduate students of the Faculty of Health Sciences. The population limit was 80 second-semester students who were taking the subject of Morphology. The sample calculated probabilistically (28), with a confidence level of 75%, was 17 students under the following inclusion criteria: to be over 18 years old, to be enrolled in a programme of the Faculty of Health Sciences and to be taking the subject of Morphology. Finally, after the socialisation of the project, its scope and limitations, the participants accepted and signed an informed consent form.

Holomarkers

HOLOMARKERS is an augmented reality tool to support the morphology course for medical, nursing, physiotherapy, and speech therapy students. The base of HOLOMARKERS is Microsoft HoloLens 2. Its functionality consists of placing virtual pins with labels created by users on dissected human bodies to identify different parts of the body, avoiding direct contact with the biological material to reduce its deterioration and minimise the user's biological

risk. HOLOMARKERS has two user interfaces: a) a web interface accessible from different browser-based devices and b) the augmented reality application for HoloLens 2. The tool manages data from a conventional web interface (desktop and mobile)

under a client-server architecture to bridge the applications (figure 1). The tools required for developing HOLOMARKERS are NodeJS for the server, MongoDB for the database, and ReactJS for the client web application.

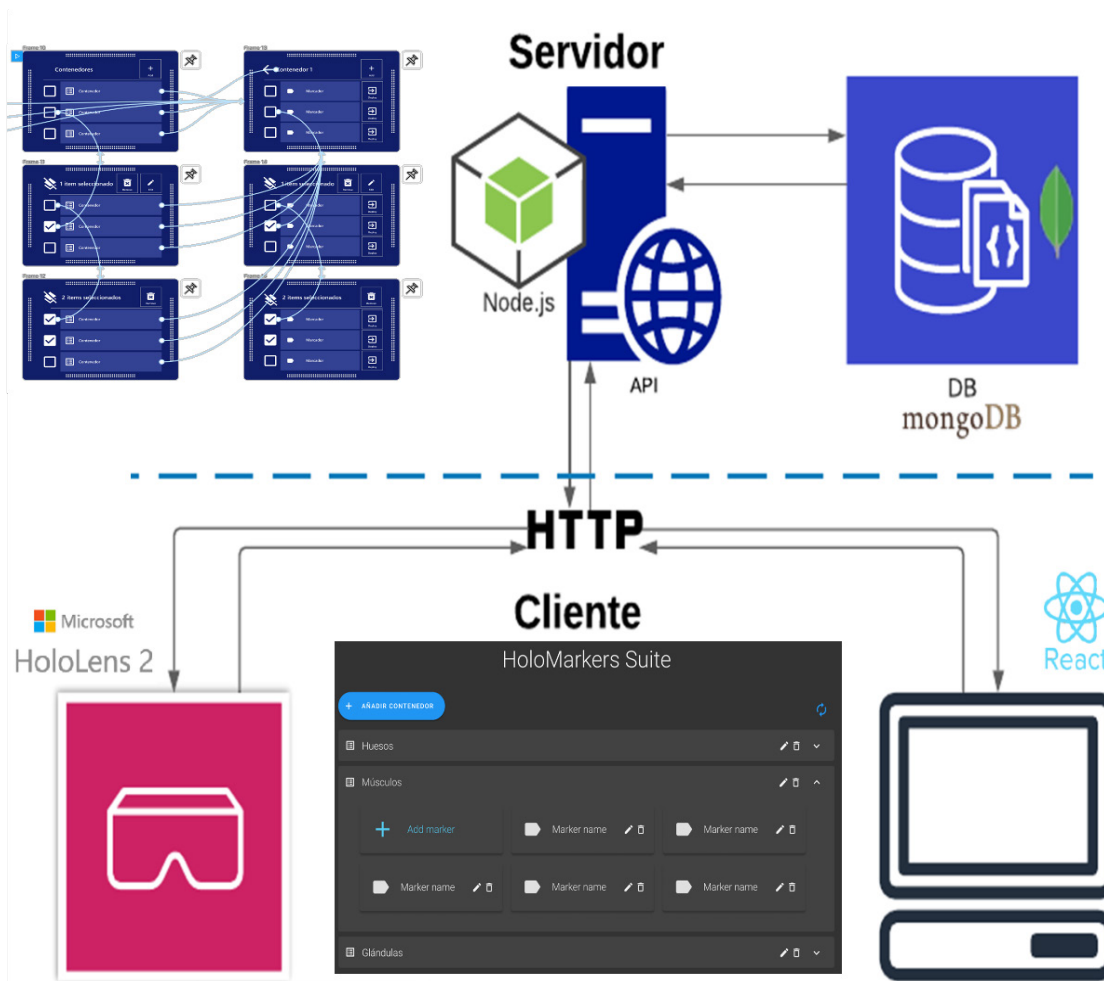


Figure 1. General HOLOMARKERS web application mockup.

Survey design

The research aims to evaluate the parameters that influence the acceptance of HOLOMARKERS by health students using a structural equation model based on TAM

(29). The main core of the analysis is the acceptance of HOLOMARKERS by students. The four research hypotheses are:

- h1. Theoretical background of the students positively influences the perceived usefulness of HOLOMARKERS.
- h2. Theoretical background of the students positively influences the perceived ease of use of HOLOMARKERS.
- h3. Perception of use positively influences the acceptance of the use of HOLOMARKERS.
- h4. Perceived ease of use positively influences the acceptance of the use of HOLOMARKERS.

The four building cores are:

- Theoretical background (TB), level of theoretical training of students before using HOLOMARKERS.
- Perceived Usefulness (PU) is the degree to which students feel that HOLOMARKERS improves their teaching process.
- Perceived ease of use (PE), students' degree of difficulty in using HOLOMARKERS.
- Acceptance of use (AU), how much students like HOLOMARKERS after using it.

The core constructs have four seven-level Likert-scale questions. A series of three open-ended questions seek advantages, di-

sadvantages and improvements of HOLOMARKERS as perceived by the students. The questions are in a questionnaire validated through expert evaluation. The statistical analysis tool R (30) assessed the acceptability of the hypotheses set out, with 500 samples generated by bootstrapping.

Results

User Experience

A set of HOLOMARKERS tests with teachers attached to the Department of Morphology of the Universidad del Cauca qualitatively evaluated the user experience concerning ease of use and interaction (figure 2) and allowed for debugging at the methodological and software level prior to use by students.

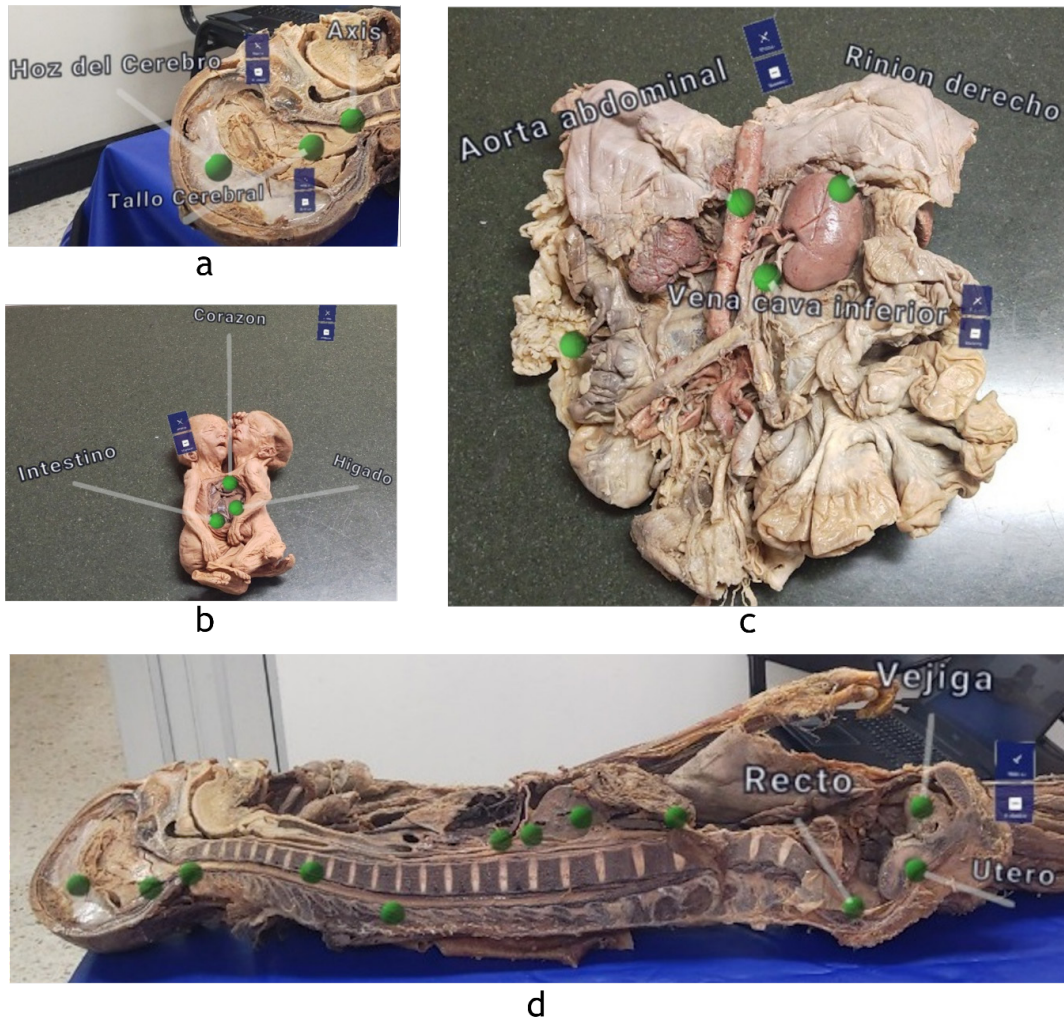


Figure 2. Experience of using HOLOMARKERS in a) Sagittal section of the brain. b) Siamese twins 24 weeks of gestation thoracopagus. c) Block in posterior view of the retroperitoneum and abdominal contents. d) Female pelvic organs in sagittal section. **Source:** The authors.

Feedback from teachers highlighted favourable aspects of traditional teaching methods:

- Improvements in the organisation and visualisation of internship content.
- Generate higher-quality digital content to support laboratory practices. - Biohazard risk reduction.

The difficulties highlighted by teachers were:

- Need for the training of Hololens 2 glasses to learn the different gestures supported to interact intuitively with the tooltips and other virtual elements.
- Sometimes, the tooltip size is small, making it challenging to perform interactions.

- Difficulty manipulating tooltips due to proximity to other objects in the real world colliding with the limit set by HoloLens spatial recognition.

The investigators considered this information before the test with the students.

Survey Processing

According to surveys' statistical processing (Table 1) with an α -value of 0.05, all hypo-

theses are valid, with a positive influence among the respective cores. The exception is hypothesis 3, whereby the acceptance of using HOLOMARKERS does not depend on the perceived ease of use by the students.

Table 1. Evaluation of the HOLOMARKERS acceptance parameters.

Hypothesis	Trajectory	Bow weight	Standard error	t-test	p-value	Confidence interval 95% percentile	Hypothesis validation
1	FP<- FT	0.7372	0.17	4.3354	< 0.0001	[0.593; 0.923]	Accepted
2	UP<-FT	0.6956	0.1687	4.1239	< 0.0001	[0.678; 0.9003]	Accepted
3	AU<-FP	0.3269	0.2488	1.314	0.1889	[-0.435; 0.779]	Rejected
4	AU<-UP	0.6473	0.2267	2.856	0.0043	[0.123; 1.215]	Accepted

Similarly, the indirect effect of students' theoretical background on HOLOMARKERS usage acceptance obtained an arc weight of 0.6912, a standard error of 0.1648, a t-test of 4.1952, and a p-value of less than 0.0001. Therefore, the indirect hypothesis is accepted.

Discussion

The statistical processing of the structural model highlights HOLOMARKERS as

a tool to support the practical learning of students, who must have a prior theoretical foundation to carry out the practices and adequately assess the benefits provided. Likewise, the usefulness perceived by the students affects the acceptance of using HOLOMARKERS.

Regarding the disadvantages of HOLOMARKERS, the students' open responses highlight improving the size of the marker, along with the visibility of the markers by

providing more colours to place the markers on the biological material. Among the advantages expressed by the students, it stands out that it is a fast and intuitive interface that achieves a union between reality and virtuality. This overview achie-

ves didactic laboratory practices that allow working with the same biological material without affecting or overlapping the information from one practitioner to another (Figure 3).



Figure 3. a Disadvantages



Figures 3. b Advantages

Figure 3. Word clouds of students' comments to HOLOMARKERS.

Among the aspects to be improved in HOLOMARKERS, it is necessary to refine the markers' size, colour, and visibility. Likewise, before the laboratory practices, a familiarisation guide should be carried out to ensure the intuitive and straightforward use of HOLOMARKERS for the end user to use all the features provided.

Conclusions

In conclusion, the augmented reality tool HOLOMARKERS supports the morphology course practices for medicine, nursing, physiotherapy, and speech therapy careers. HOLOMARKERS allows interaction with different samples of biological material without coming into physical contact with them, reducing the biological risk by accident and helping to preserve biological material.

The characteristics of HOLOMARKERS, students' theoretical background and ease of use influence students' acceptance of the tool. These results indicate that before performing any laboratory practice, the student must have the basic knowledge to have a good learning process and perceive the benefits of HOLOMARKERS. The students' perception highlights the usefulness of HOLOMARKERS for developing practices in the macroscopic anatomy laboratory with plastinated material and material preserved in formaldehyde and carbolic acid.

Acknowledgments

The authors appreciate the collaboration of the professors and administrative staff assigned to the Department of Morphology of the University of Cauca, as well as all the students who voluntarily participated in this study.

Conflict of interest

The authors manifest that there is no conflict of interest in this research.

Funding

The funding of this research is attributed in its entirety to the University of Cauca.

References

1. Mann S, Novintan S, Hazemi-Jebelli Y, Faehndrich D, others. Medical Students' corner: lessons from COVID-19 in equity, adaptability, and Community for the Future of medical education. *JMIR Medical Education*. 2020;6(2):e23604.
2. Parekh P, Patel S, Patel N, Shah M. Systematic review and meta-analysis of augmented reality in medicine, retail, and games. *Visual Computing for Industry, Biomedicine, and Art*. 2020;3–20.
3. Álvarez de Weldefort, A., & Campuzano, S. (1). Control de la contaminación biológica en los laboratorios de docencia de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca en Bogotá, Colombia. *NOVA*, 1(1). <https://doi.org/10.22490/24629448.1052>.
4. Milgram P, Kishino F. A taxonomy of mixed reality visual displays. *IEICE TRANSACTIONS on Information and Systems*. 1994;77(12):1321–9.

5. Biljecki F, Stoter J, Ledoux H, Zlatanova S, Çöltekin A. Applications of 3D city models: State of the art review. *ISPRS International Journal of Geo-Information*. 2015;4(4):2842–89.
6. Díaz Zamora W, León Guatame AX, Robayo-Pinzon O. Comercialización social de la donación de órganos en Colombia: un estudio exploratorio. *Health Marketing Quarterly*. 2020;37(3):232–44.
7. Vargas Hernández, J., & Gacharná de Beltrán, H. (2008). Capacidad de búsqueda bibliográfica: investigación formativa con estudiantes de Bacteriología y Laboratorio Clínico de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. *NOVA*, 6(9). <https://doi.org/10.22490/24629448.399>.
8. Gerup J, Soerensen CB, Dieckmann P. Augmented reality and mixed reality for healthcare education beyond surgery: an integrative review. *Int J Med Educ*. 2020;11:1.
9. Millan, J., & Yunda, L. (2014). An Open-Access Web-based Medical Image Atlas for Collaborative Medical Image Sharing, Processing, Web Semantic Searching and Analysis with Uses in Medical Training, Research and Second Opinion of Cases. *NOVA*, 12(22). <https://doi.org/10.22490/24629448.1036>
10. Ha HG, Hong J. Augmented Reality in Medicine. *Hanyang Medical Reviews*. 2016;36(4):242.
11. Hanna MG, Ahmed I, Nine J, Prajapati S, Pantanowitz L. Augmented reality technology using Microsoft HoloLens in anatomic pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(5):638–44.
12. Maniam P, Schnell P, Dan L, Portelli R, Erolin C, Mountain R, et al. Exploration of temporal bone anatomy using mixed reality (HoloLens): development of a mixed reality anatomy teaching resource prototype. *Journal of Visual Communication in Medicine*. 2020;43(1):17–26.
13. Stojanovska M, Tingle G, Tan L, Ulrey L, Simonson-Shick S, Mlakar J, et al. Mixed reality anatomy using Microsoft HoloLens and cadaveric dissection: a comparative effectiveness study. *Med Sci Educ*. 2020;30(1):173–8.
14. Barroso Osuna J, Cabero Almenara J, Moreno Fernández AM. La utilización de objetos de aprendizaje en Realidad Aumentada en la enseñanza de la medicina. *Innoeduca International Journal of Technology and Educational Innovation*. 2016 Nov 27;2(2):77.
15. Pelanis E, Kumar RP, Aghayan DL, Palomar R, Fretland ÅA, Brun H, et al. Use of mixed reality for improved spatial understanding of liver anatomy. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*. 2020;29(3):154–60.
16. Karambakhsh A, Kamel A, Sheng B, Li P, Yang P, Feng DD. Deep gesture interaction for augmented anatomy learning. *International Journal of Information Management*. 2019;45:328–36.
17. Gibby JT, Swenson SA, Cvetko S, Rao R, Javan R. Head-mounted display augmented reality to guide pedicle screw placement utilizing computed tomography. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2019;14(3):525–35.
18. Sirilak S, Muneesawang P. A new procedure for advancing telemedicine using the HoloLens. *Ieee Access*. 2018;6:60224–33.
19. Saito Y, Sugimoto M, Imura S, Morine Y, Ikemoto T, Iwashashi S, et al. Intraoperative 3D hologram support with mixed reality techniques in liver surgery. *Annals of Surgery*. 2020;271(1):e4–e7.
20. Richardson T, Gilbert S, Holub J, MacAllister A, Thompson F, Radkowski R, et al. Fusing self-reported and sensor data from mixed-reality training. 2014;
21. Evans G, Miller J, Pena MI, MacAllister A, Winer E. Evaluating the Microsoft HoloLens through an augmented reality assembly application. In: *Degraded environments: sensing, processing, and display 2017*. 2017. p. 282–97.
22. Pérez-Muñoz A, Garzón-Martínez M, Pineda-Gómez AI, Miranda-Cruz ÁD, Villamizar-Gómez L. Acquired skills with laparoscopic simulators in gynaecological laparoscopic surgery training programs: A review of reviews. Vol. 20, *Educacion Medica*. Elsevier Espana S.L.U; 2019. p. 309–24.
23. Eckert M, Volmerg JS, Friedrich CM, others. Augmented reality in medicine: systematic and bibliographic review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019;7(4):e10967.
24. Munzer BW, Khan MM, Shipman B, Mahajan P. Augmented reality in emergency medicine: a scoping review. *J Med Internet Res*. 2019;21(4):e12368.
25. Cabero Almenara J, Barroso Osuna J, Obrador M. Augmented reality applied to the teaching of medicine. *Educacion Medica*. 2017 Jul 1;18(3):203–8.
26. Robinson BL, Mitchell TR, Brenseke BM. Evaluating the use of mixed reality to teach gross and microscopic respiratory anatomy. *Medical Science Educator*. 2020;30(4):1745–8.

27. Kumar N, Pandey S, Rahman E. A novel three-dimensional interactive virtual face to facilitate facial anatomy teaching using Microsoft HoloLens. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2021;45(3):1005–11.
28. Hopkins WG, Marshall SW, Batterham AM, Hanin J. Progressive statistics for studies in sports medicine and exercise science. Vol. 41, *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2009. p. 3–12.
29. Nagy JT. Evaluation of online video usage and learning satisfaction: An extension of the technology acceptance model. *International Review of Research in Open and Distributed Learning*. 2018;19(1).
30. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria; 2021. Available from: <https://www.R-project.org/>

Efecto de la pandemia en la concentración de material particulado en un municipio colombiano

Effect of the pandemic on the particulate matter concentration in a Colombian municipality

Jorge Homero Wilches Visbal¹, Midian Clara Castillo-Pedraza²

Resumen

Introducción. Medidas de restricción vehicular, industrial y comercial como consecuencia de la pandemia de COVID-19 pudo haber incidido en los niveles de material particulado. **Objetivo.** Realizar un análisis comparativo entre los niveles de material particulado 10 (PM10) en los meses de cuarentena (septiembre – diciembre 2020) y postcuarentena (enero – marzo 2021) respecto a los observados antes de la pandemia (enero – marzo 2020), en Ciénaga (Colombia). **Metodología.** Estudio analítico sobre la concentración de PM10 (CPM10) en el municipio de Ciénaga. Se calcularon la media y desviación estándar de CPM10 en cada estación de monitoreo y de todas en conjunto, para diferentes fases de la pandemia (pre, durante y postcuarentena). Se hizo un contraste de hipótesis por estación y en total, para las tres fases, usando la prueba Anova de 1 vía con método de Tukey ($\alpha = 0,05$). **Resultados.** Al analizar la CPM10 de todas las estaciones en conjunto, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre precuarentena – cuarentena ($p = 1,218e-10$) y precuarentena – postcuarentena ($p = 3,378e-8$). Al discriminar por estación, se observó reducción significativa en todas las estaciones en postcuarentena respecto a precuarentena, especialmente, en la estación Costa Verde. **Conclusión.** Las limitaciones a las actividades industriales, vehiculares y comerciales tuvieron un impacto positivo a corto (6 meses) y largo plazo (12 meses) en la CPM10 del municipio de Ciénaga. Se recomienda monitorear estrictamente la PM10 en los puertos de cargue y descargue de carbón, así

1. Ingeniero Físico, Especialista en Estadística Aplicada, Doctor en Física Aplicada a la Medicina y Biología. Docente de Biofísica y Seminario Taller III (Investigación en Salud). Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3649-5079>
CvLAC: https://scienti.minciencias.gov.co/cvllac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001385203

2. Odontóloga, Especialista en Estadística Aplicada, Doctora en Odontología. Docente de Prótesis y Seminario Taller III (Investigación en Salud). Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3170-3959>
CvLAC: https://scienti.minciencias.gov.co/cvllac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001400490

Correspondence: : jwilches@unimagdalena.edu.co // mcastillo@unimagdalena.edu.co

como explorar la posibilidad de instaurar una semana de receso para aliviar periódicamente los niveles de contaminación.

Palabras clave: Material Particulado; COVID-19; Impacto agregado; Colombia; Región del Caribe.

Abstract

Introduction. Vehicular, industrial, and commercial restriction measures because of the COVID-19 pandemic could have affected the levels of particulate matter. **Aim.** Carry out a comparative analysis between the levels of particulate matter 10 (PM10) in the months of quarantine (September - December 2020) and post-quarantine (January - March 2021) with respect to those observed before the pandemic (January - March 2020), in Ciénaga (Colombia). **Methodology.** Analytical study on the concentration of PM10 (CPM10) in the municipality of Ciénaga. The mean and standard deviation of CPM10 were calculated at each monitoring station and for all of them together, for different phases of the pandemic (pre, during, and post-quarantine). A hypothesis contrast was made by station and in total, for the three phases, using the 1-way Anova test with the Tukey method ($\alpha = 0.05$). **Results.** When analyzing the CPM10 of all the stations together, statistically significant differences were observed between pre-quarantine - quarantine ($p = 1,218e-10$) and pre-quarantine - post-quarantine ($p = 3,378e-8$). When discriminating by station, a significant reduction was observed in all post-quarantine stations compared to pre-quarantine, especially at the Costa Verde station. **Conclusion.** The limitations on industrial, vehicular and commercial activities had a positive impact in the short (6 months) and long term (12 months) in the CPM10 of the municipality of Ciénaga. It is recommended to strictly monitor PM10 at coal loading and unloading ports, as well as exploring the possibility of establishing a week off to periodically alleviate pollution levels.

Keywords: Particulate matter; COVID-19; Added Impact; Colombia; Caribbean Region.

Introducción

La COVID-19 es una enfermedad respiratoria aguda y de alcance mundial, originada en Wuhan, provincia de Hubei (China) a finales de diciembre de 2019 (1). A octubre de

2022, ha contagiado a cerca de 620 millones de individuos, de los cuales 6,5 millones han fallecido. En Colombia, 6,4 millones de personas se han infectado y alrededor de 142 mil murieron a causa de esta enfermedad (2). El agente viral responsable de la COVID-19,

el SARS-CoV2 (3), se transmite por contacto cercano (persona a persona), con superficies contaminadas o por aerosoles en los que permanece por varios minutos (4,5).

La contaminación atmosférica se considera el mayor riesgo ambiental para la salud y el cuarto en términos de muertes prematuras, razón por la que se ha convertido en una emergencia de salud pública para individuos de cualquier edad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 7 millones de personas fallecen cada año por exceso de exposición a los diversos contaminantes ambientales, de los cuales el más peligroso es el material particulado (PM) (6). El PM se clasifica en PM10 y PM2,5, donde los números que acompañan al acrónimo indican el diámetro aerodinámico (μm) de la partícula (7,8). Otros contaminantes atmosféricos son el monóxido de carbono (CO), los óxidos de nitrógeno (NO_x), el dióxido de azufre (SO_2) y los compuestos orgánicos volátiles (COV) (8). El material particulado se origina en la combustión incompleta del Diesel, en el polvillo de obras de construcción, chimeneas, incendios y de reacciones químicas complejas de sustancias emitidas en centrales eléctricas, industriales y automóviles (9). Recientemente se ha establecido que la exposición a largo o corto plazo a ciertos niveles de concentración de material particulado (CPM) índice positivamente en el aumento de la morbilidad por COVID-19 (6,10–13) para establecer su relación con la morbilidad

por la enfermedad. Adicionalmente, se evaluó el impacto de la cuarentena en el nivel de PM10. Materiales y Métodos: estudio retrospectivo de corte longitudinal, sobre la concentración de PM10, realizado en la ciudad de Santa Marta (Colombia).

La medida no farmacológica preferida para contener la pandemia, en la amplia mayoría de naciones del mundo, fue la cuarentena o distanciamiento social, publicitada como “quédate en casa”, a causa de los buenos resultados que arrojó en China, al inicio del brote. Esto ocasionó cierre parcial o total, de fábricas, escuelas, industrias, comercios y, por supuesto, restricciones a la circulación de personas y vehículos (6,14–16).

A raíz de esto, se abrió un campo de investigación sobre el impacto de las restricciones en la concentración de material particulado. Los hallazgos fueron variables: en algunos lugares hubo reducción notable, en otros leves y en algunos llegó a aumentar, incluso, dentro de un mismo país, donde se supone, las medidas restrictivas fueron similares (6).

En Colombia, no se han reportado trabajos sobre el impacto de la cuarentena en la concentración de PM10 en ciudades no-capitales del litoral caribe. Por lo tanto, la finalidad del presente estudio es examinar si hubo reducción de la concentración de PM10 después de seis y nueve meses de haberse iniciado la pandemia, en estaciones

de monitoreo ambiental del municipio de Ciénaga, Magdalena.

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Estudio ambiental de carácter descriptivo, analítico y retrospectivo sobre la CPM10 de meses de precuarentena (enero – marzo de 2020), cuarentena (septiembre – diciembre de 2020) y postcuarentena (enero – marzo de 2021), a partir de los registros de 4 de

las 6 estaciones de monitoreo ambiental del municipio de Ciénaga.

Instrumentos

Las estaciones de monitoreo del municipio (con sus coordenadas) incluidas fueron: Cordobita ($74^{\circ}12'11.8\text{W}$; $11^{\circ}01'19.0\text{N}$), Jolonura ($11^{\circ}02'46.9\text{N}$; $74^{\circ}11'42.1\text{W}$), Costa Verde ($11^{\circ}01'19.0\text{N}$; $74^{\circ}14'47.0\text{W}$) y Playita ($11^{\circ}02'49.3\text{N}$; $74^{\circ}13'53.9\text{W}$) (17). Se excluyeron las estaciones Ciénaga y Ruta del Sol por indisponibilidad de datos.

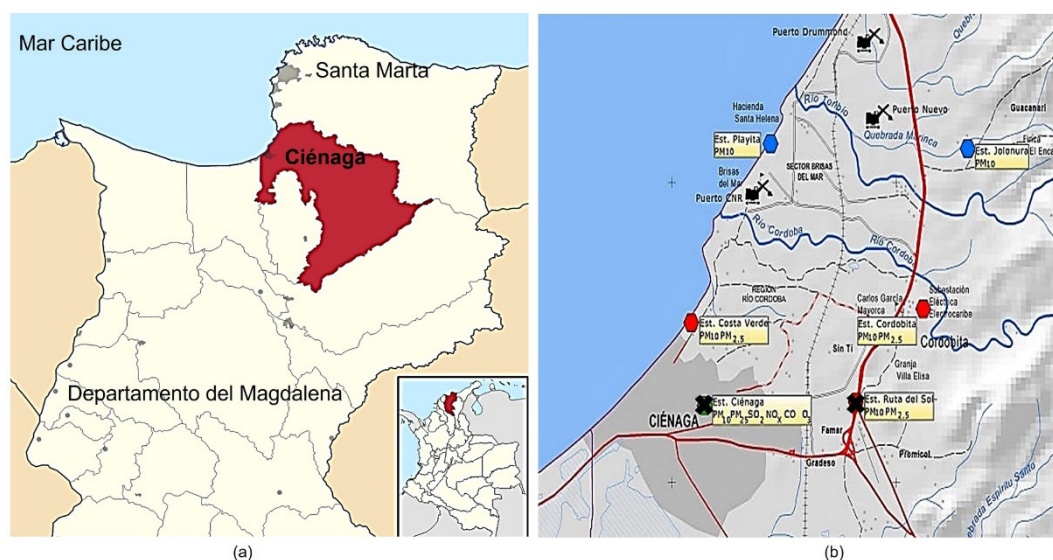


Figura 1. Localización geográfica del municipio de Ciénaga en el Departamento del Magdalena, al norte de Colombia (a) y de sus estaciones de monitoreo ambiental (b). Se marcaron con X las excluidas en este trabajo. Fuente: elaboración propia modificada de Corporación Autónoma Regional del Magdalena (CORPAMAG), (2022).

Los datos de CPM10, por estación y fecha, se extrajeron de la base de datos de Monitoreo de Calidad de Aire del Departamento del Magdalena, con acceso público en la página de datos abiertos del gobierno de Colombia.

Procedimientos

De la base de datos, se seleccionaron únicamente las columnas de CPM10 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$), fecha y estación. Se construyeron tablas y figuras que relacionaran el CPM10 con el

periodo de análisis (meses de precuarentena, cuarentena y postcuarentena) y las 4 estaciones de monitoreo, separadamente. Para esto se utilizaron tablas dinámicas en MS Excel 2019. Fueron excluidos registros con casillas vacías.

Análisis estadístico

Se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Liliefors para evaluar la normalidad de los registros de CPM10. La media y desviación estándar (DE) de la CPM10, por estación y por periodo de análisis, fueron calculadas. Para el contraste de hipótesis se empleó la prueba Anova de 1 vía con el método de Tukey, considerando un nivel de significancia de 5%.

Las hipótesis nulas consideradas fueron: i) H_{0p} : no hubo diferencias entre la CPM10 de los meses de precuarentena, cuarentena y postcuarentena, considerando todas las estaciones en conjunto, y ii) H_{0E} : no hubo diferencias entre las CPM10 de los meses de precuarentena, cuarentena y postcuarentena, para cada estación.

Para el cálculo de los estadísticos descriptivos y el contraste de hipótesis se utilizó la calculadora estadística *Statics Kingdom* (18). Ms Excel 2019 fue usado para las tablas y el gráfico de caja y bigotes (Computador: MS Win 10, Acer i7 15 2000, 12 Gb Ram).

Aspectos éticos

El presente estudio se puede considerar como una investigación sin riesgo al basarse en una fuente secundaria y no implicar intervención o afectación moral o física sobre personas, animales o el medio ambiente.

Resultados

La media de los meses de precuarentena, cuarentena y postcuarentena fue de 94,7 (DE = 52,4) $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 49,4 (DE = 32,4) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ y 59,0 (DE = 31,8) $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Aproximadamente el 75% de las CPM10 de meses precuarentena, el 40% de las de cuarentena y el 53% de postcuarentena superaron el límite diario de la OMS (45 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) (Figura 2).

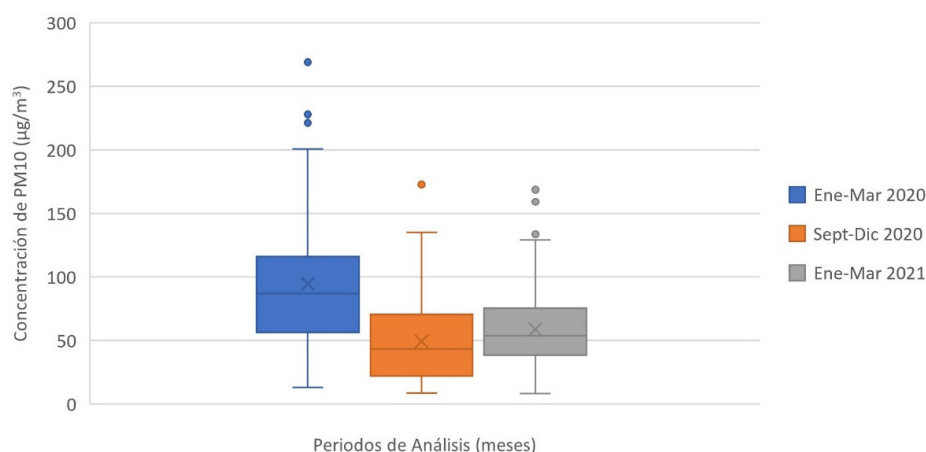


Figura 2. Distribución diaria de la concentración de PM10 por periodo de análisis en Ciénaga.

Asimismo, la media de CPM10 de cada periodo superó ampliamente el límite medio anual de la OMS ($15 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Sin embargo, entre los 3 periodos, el de cuarentena mostró el menor valor anualizado ($49,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

Al comparar con los límites regulatorios diarios ($50 \mu\text{g}/\text{m}^3$) y anuales ($75 \mu\text{g}/\text{m}^3$) de Colombia (19), se observa que el 50% de las CPM10 diarias de precuarentena, el 20% de cuarentena y el 25% de la postcuarentena, superaron el límite diario colombiano. Entre tanto, respecto al límite anual, el único

periodo con media de CPM10 que lo supera es la del de precuarentena.

De acuerdo con estos hallazgos, se puede hipotetizar que la pandemia en efecto redujo el nivel de CPM10. Esto se corrobora por el hecho de que el contraste de hipótesis arrojó diferencias estadísticamente significativas entre los tres periodos ($p = 5.553\text{e-}13$), es decir, se rechaza H_{0P} en favor de que la media de CPM10 de los meses precuarentena fue superior a los dos periodos posteriores (Tabla 1).

Tabla 1. Valores-p del contraste de hipótesis entre la CPM10 de los periodos de análisis, teniendo en cuenta los registros de todas las estaciones, según la prueba Anova-Tukey ($\alpha = 0,05$).

Periodo	Precuarentena (Enero – marzo 2020)	Cuarentena (Septiembre – diciembre 2020)	Postcuarentena (Enero – marzo 2021)
Enero – marzo 2020	1	1,218e-10	3,378e-8
Septiembre – diciembre 2020	1,218e-10	1	0,2354
Enero – marzo 2021	3,378e-8	0,2354	1

*Rojo: se rechaza H_{0P} Verde: No se rechaza H_{0P}

En adición, como no hubo diferencias entre las medias de CPM10 de meses en cuarentena y postcuarentena ($p = 0,2354$), podría afirmarse que el impacto positivo de las restricciones se prolongó, al menos, hasta marzo de 2021.

Al realizar el análisis sobre el cambio de la CPM10 en cada estación de monitoreo

ambiental, se encuentra que la media de la concentración de PM10 cayó un 40 – 50% 6 meses después del inicio de la cuarentena, volviendo a incrementarse entre un 17 y 60% exceptuando Playita, una vez se flexibilizaron las medidas de restricción. No obstante, a marzo de 2021, no se había retornado a los niveles prepandemia de CPM10 (Tabla 2).

Tabla 2. Valores de la media de CPM10 por periodo de análisis y estación de monitoreo ambiental.

Estación de Monitoreo Ambiental	Periodo		
	Precuarentena (enero – marzo 2020)	Cuarentena (septiembre – diciembre 2020)	Postcuarentena (enero – marzo 2021)
Cordobita	100,80 \pm 56,31	53,60 \pm 29,02	66,06 \pm 40,88
Costa Verde	68,24 \pm 25,64	33,77 \pm 21,54	53,46 \pm 23,67
Jolonura	103,72 \pm 53,53	57,19 \pm 38,76	67,74 \pm 38,41
Playita	94,32 \pm 53,49	56,99 \pm 32,26	52,84 \pm 26,99
Total	94,69 \pm 52,43	49,42 \pm 32,40	58,96 \pm 31,84

Las estaciones con concentración más alta de CPM10 fueron Jolonura y Cordobita, en la zona rural de Ciénaga, cerca de la capital departamental, Santa Marta (Figura 1). Entre tanto, Costa Verde, próxima del área urbana del municipio (Figura 1), mostró la CPM10 más baja. El efecto de las restricciones fue más alto en las estaciones Costa Verde (-50%) y Cordobita (- 47%) y menor en Playita (- 40%). Por la flexibilización, la estación que más subió fue Costa Verde (+56%). En contrapartida, Playita tuvo una disminución en su CPM10 (-8%).

El resultado del contraste de hipótesis arrojó diferencias estadísticamente significativas entre las CPM10 de los periodos de análisis para cada estación. En particular, para cada estación, la reducción de la media de CPM10 en los meses de cuarentena fue significativa respecto a la de precuarentena. Lo propio sucedió al comparar con la CPM10 de los meses postcuarentena, a excepción de Costa Verde. Entre tanto, no hubo diferencias entre las CPM10 de los meses de cuarentena y postcuarentena, excepto para Costa Verde (Tabla 3).

Tabla 3. Valores de la media de CPM10 por periodo de análisis y estación de monitoreo ambiental.

Estación de Monitoreo Ambiental	Valor-p		
	Precuarentena (enero – marzo 2020) vs Cuarentena (septiembre – diciembre 2020)	Cuarentena (septiembre – diciembre 2020) vs Postcuarentena (enero – marzo 2021)	Precuarentena (enero – marzo 2020) vs Postcuarentena (enero – marzo 2021)
Cordobita	0,0001199	0,8103	0,00001712
Costa Verde	0,0001123	0,008318	0,1577
Jolonura	0,0326	0,9191	0,01846
Playita	0,02476	0,9503	0,00194

*Rojo: se rechaza H_{0E} ; Verde: No se rechaza H_{0E} .

Lo anterior se traduce en que, en Costa Verde, disminuyó la CPM10, 6 meses después del inicio de las restricciones, pero tiempo después de la reactivación progresiva de las actividades industriales, económicas y/o de movilidad, la CPM10 retornó a niveles prepandemia. En cambio, en las demás estaciones se mantuvo el efecto positivo.

Discusión

El propósito de este trabajo fue estimar si hubo un impacto positivo de las restricciones de la pandemia por COVID-19 en los niveles de concentración de material particulado (CPM10) en el municipio de Ciénaga (Magdalena), Colombia, a través de un estudio descriptivo y retrospectivo sobre los cambios de la concentración en 4 de sus 6 estaciones de monitoreo ambiental. En el trabajo se logró verificar que, efectivamente, las medidas de restricción impuestas a la movilidad vehicular pública y particular y a las actividades económicas, comerciales

e industriales, acarrearón una disminución de los niveles de CPM10 en las 4 estaciones de monitoreo analizadas. En particular, la estación más cercana al casco urbano del municipio (Costa Verde) tuvo la mayor reducción durante la pandemia. Entre tanto, en las estaciones rurales (Playita, Cordobita y Jolonura), después de 12 meses del inicio de las restricciones, no se había retornado a niveles prepandemia (Tabla 3).

Por otro lado, considerando al municipio en su totalidad (zona rural más urbana), esto es, analizando a las 4 estaciones como un todo, se encontró que las medidas de restricción de la pandemia llevaron a la disminución a corto plazo (6 meses) y largo plazo (12 meses) de la CPM10 (Tabla 1). Adicionalmente, se observó que en los meses de cuarentena y postcuarentena ninguna estación sobrepasó el límite regulatorio nacional de PM10 ($75 \mu\text{g}/\text{m}^3$), mientras que antes del inicio de las restricciones apenas Costa Verde no superaba tal umbral.

Los anteriores hallazgos concuerdan con lo encontrado en distintos estudios nacionales e internacionales. Ubajoa-Osso (2020) (20), en un reporte sobre la calidad del aire durante las cuarentenas, concluyó que la implementación de medidas sobre las industrias y al transporte público y particular conllevaron a una mejoría de la calidad del aire. Sin embargo, señalaron que al inicio de la pandemia tal reducción no fue notoria debido a incendios forestales de la región amazónica y de la Orinoquia. Enfatizaron que, en Bogotá, disminuyeron 3 de los contaminantes más importantes (PM_{2.5} NO₂ y SO₂). Por otra parte, Sánchez-Pineda y Moreno (2022) (21), en una tesis que se propuso evaluar la variabilidad de PM₁₀ y PM_{2.5} en los dos primeros trimestres del año en Bogotá, hallaron una reducción de hasta el 38% en la CPM₁₀ y del 52% en la CPM_{2.5}, en el segundo trimestre en todas las localidades. Acuñaron este efecto positivo a la reducción de emisiones de fuentes fijas industriales y móviles de carga pesada.

López-Feldman et al (22), en un trabajo multicéntrico que involucró investigadores de 8 países diferentes de América Latina, mostraron que en varias de las ciudades más pobladas de la región (Sao Paulo, Buenos Aires, Medellín, Bogotá, Lima, Rio de Janeiro, Quito entre otras) los niveles de contaminantes ambientales habían caído después de 1 mes del inicio de las restricciones, aunque en días intermedios subió en determinadas ciudades. Esto lo expli-

caron aludiendo a que los niveles de contaminación también dependen, además de la emisión, de condiciones atmosféricas y topográficas. De las 2 ciudades colombianas incluidas en el estudio, Bogotá fue la que mejores resultados mostró con -50% en NO₂ y -60% en PM_{2.5}. También mencionaron que los eventos de empeoramiento de la calidad del aire en Bogotá y otras ciudades colombianas pudo haberse debido a incendios forestales en Venezuela y en otras regiones del país.

Rocha et al (2022) (23), en un estudio descriptivo y correlacional sobre la influencia de la pandemia en la calidad del aire de la ciudad de Fortaleza al norte de Brasil, notaron una reducción de la concentración de varios contaminantes ambientales (p.eje. NO, CO, NO₂ y NO_x) y del material particulado. Sobre estos, observaron que la CPM₁₀ cayó entre un 30 - 50%, en las fases de confinamiento parcial y total; de transición y en la primera de recuperación económica. En las siguientes fases de la recuperación, la CPM₁₀ aumentó drásticamente, llegando a sobrepasar los niveles antes de la pandemia. Explicaron que la disminución obedeció a la reducción de cerca del 50% del tráfico vehicular, así como reducciones en la actividad comercial e industrial durante el confinamiento parcial y total.

Win-Yu et al (2022) (6), en una investigación sobre los efectos de la pandemia en la contaminación de material particulado en la ciudad de Rangún (Myanmar), ad-

virtieron disminuciones significativas en la CPM10 (-89% en la zona semicomercial y -12% en la residencial) y CPM2.5 (-85% en la zona semicomercial y -16% en la residencial) de la ciudad. Concluyeron que la razón de la disminución fue el bloqueo de las actividades de emisión antropogénicas. Recomendaron un plan de acción, derivado de las enseñanzas de la pandemia, para limitar las emisiones donde se contemple: i) la concientización pública de los riesgos para la salud asociados a la contaminación ambiental y ii) la implementación frecuente de una política semanal o quinquenal (o de teletrabajo) de “quédate en casa”.

En una investigación acerca de los efectos de la contaminación ambiental en la COVID-19 en 4 estados de la India, Marwah y Agrawala (2022) percibieron que el índice de calidad del aire se redujo entre un 35% y 29%, en los estados de Delhi, Tamil Nadu, Bengala occidental y Karnataka. Este efecto se mantuvo durante las 10 semanas de cuarentena e, incluso, en las 2 primeras de flexibilización de las medidas. La CPM10 sufrió una caída, entre los diferentes estados, del 25% al 85%. Similar disminución se vio en la CPM2.5. Concluyeron que la limitación de actividades antropogénicas de emisión de contaminantes ambientales ayuda al establecimiento de un entorno saludable y sostenible.

Finalmente, Wilches y Castillo (2021) (10), en un estudio observacional reciente llevado a cabo en Santa Marta (Colombia),

mostraron que los niveles de CPM10 disminuyeron un 40% a causa de las medidas adoptadas para contener la propagación de la COVID-19. Encontraron, además, que, durante 2020, la concentración había sido significativamente menor que la de los 4 años anteriores. Sin embargo, distinto a lo abordado en este trabajo, no hicieron intercomparaciones entre los periodos de análisis para cada estación, sino entre estaciones considerando los periodos en su conjunto.

Conclusión

Antes del inicio de la pandemia los niveles de PM10 de las 4 estaciones de monitoreo ambiental de Ciénaga (Magdalena) superaban el límite anual de Colombia ($75 \mu\text{g}/\text{m}^3$), excepto Costa Verde, en las proximidades de la cabecera urbana. Las medidas de restricción vehicular, industrial y comercial derivadas de la pandemia provocaron una reducción significativa en la media de la concentración de PM10 del 48% a los 6 meses y del 38% a los 9 meses. Esto parece indicar que el efecto de las restricciones fue tanto a corto (6 meses) como a largo plazo (9 – 12 meses). Si bien en Costa Verde se presentó la mayor caída de PM10 durante la cuarentena, fue también la que más rápidamente recuperó sus niveles prepandémicos. En contraste, en las demás estaciones la concentración de PM10 se mantuvo por debajo de la de los meses de precuarentena. Como el material particulado es producto de emisiones industriales y de vehículos

motorizados, bien como del polvillo de las carreteras, es posible que los mayores niveles de contaminación se presenten en las zonas rurales del municipio toda vez que por ahí pasan carretas de alto flujo de carga pesada como son la vía alterna y la troncal del caribe. Asimismo, estas estaciones se hallan cerca de las zonas de cargue y descargue de carbón de los puertos Drummond, CNR y Puerto Nuevo. Se recomienda revisar constantemente los niveles de PM10, especialmente, cerca a los puertos y carreteras. Podría ser interesante plantear semanas de receso de actividades y/o de teletrabajo.

Agradecimientos: A la Universidad del Magdalena por el apoyo brindado y a CORPAMAG por permitir el acceso a los datos. AMDG.

Financiación: Ninguna.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Referencias

1. Wilches Visbal J, Castillo Pedraza M. Aproximación matemática del modelo epidemiológico SIR para la comprensión de las medidas de contención contra la COVID-19. *Rev Esp Salud Publica* [Internet]. 2020;94:e1-11. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/VOL94/C_ESPECIALES/RS94C_202009109.pdf
2. Worldometers. Reporte Mundial COVID-19 [Internet]. 2022 [citado 27 de enero de 2021]. p. 1. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
3. Rondón Quintana HA, Zafra Mejía CA. Temporal analysis of covid-19 in Colombia. *Nova* [Internet]. 13 de septiembre de 2022;20(38):121-40. Disponible en: <https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/nova/article/view/6187>
4. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* [Internet]. 16 de abril de 2020;382(16):1564-7. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2004973>
5. Peña López BO, Rincón Orozco B, Castillo León JJ. SARS-CoV-2: generalidades bioquímicas y métodos de diagnóstico. *Nova*. 2020;18(35):11-33.
6. Aung W-Y, Paw-Min-Thein-Oo, Thein Z-L, Matsuzawa S, Suzuki T, Ishigaki Y, et al. Effect of COVID-19-restrictive measures on ambient particulate matter pollution in Yangon, Myanmar. *Environ Health Prev Med* [Internet]. 18 de diciembre de 2021;26(1):92. Disponible en: <https://environhealthprevmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12199-021-01014-3>
7. Rojano R, Angulo L, Restrepo G. Concentración y relación de PST, PM10 Y PM2.5 en poblaciones cercanas a minería a cielo abierto: Caso Cerrejón Colombia. *Rev la Fac Ing Univ Cent Venez* [Internet]. 2015;30(3):39-48. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-40652015000300005
8. Martínez Angel JD. Movilidad motorizada, impacto ambiental, alternativas y perspectivas futuras: consideraciones para el Área Metropolitana del Valle de Aburrá. *Rev Salud Pública*. 2018;20(1):126-31.
9. Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos. Conceptos básicos sobre el material particulado [Internet]. 2020 [citado 7 de enero de 2021]. p. 1. Disponible en: <https://espanol.epa.gov/espanol/conceptos-basicos-sobre-el-material-particulado-pm-por-sus-siglas-en-ingles>
10. Wilches-Visbal JH, Castillo-Pedraza MC. Análisis de la relación entre material particulado, cuarentena y COVID-19 en una ciudad del caribe colombiano. *Salud UIS* [Internet]. 16 de noviembre de 2021;53(1). Disponible en: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/article/view/12391>
11. Meo SA, Al-Khlaiwi T, Ullah CH. Effect of ambient air pollutants PM2.5 and PM10 on COVID-19 incidence and

- mortality: Observational study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2021;25(23):7553-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34919257/>
12. Wilches-Visbal JH, Díaz-Albornoz HD, Castillo-Pedraza MC. Asociación espacial e impacto de variables socioambientales en los casos de COVID-19 en Bogotá (Colombia). *Inf tecnológica* [Internet]. 2022;33(2):67-76. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/infotec/v33n2/0718-0764-infotec-33-02-67.pdf>
 13. Rosas Arango SM, Del Ángel-Caraza J, Soriano-Vargas E. Infección por COVID-19, una mirada a los factores ambientales relacionados con la pandemia. *Nova* [Internet]. 25 de septiembre de 2020;18(35):101-5. Disponible en: <https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/nova/article/view/4193>
 14. Marwah M, Agrawala PK. COVID-19 lockdown and environmental pollution: an Indian multi-state investigation. *Environ Monit Assess* [Internet]. 3 de febrero de 2022;194(2):49. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s10661-021-09693-9>
 15. Pozo Hernández FM, Aldaz Bombón OR, Cabezas Arellano MJ. Análisis de la situación económica de los taxistas por el COVID-19 en el cantón Echeandía. *Dilemas Contemp Educ Política y Valores* [Internet]. 1 de octubre de 2021; Disponible en: <https://www.dilemascontemporaneoseduccionpoliticaayvalores.com/index.php/dilemas/article/view/3024>
 16. Wang Y, Wen Y, Cui Y, Guo L, He Q, Li H, et al. Substantial changes of chemical composition and sources of fine particles during the period of COVID-19 pandemic in Taiyuan, Northern China. *Air Qual Atmos Heal* [Internet]. 21 de enero de 2022;15(1):47-58. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s11869-021-01082-y>
 17. Corporación Autónoma Regional del Magdalena (CORPAMAG). Enlaces para el seguimiento y descarga de datos e información del Sistema de Vigilancia de la Calidad del Aire -SVCA- del departamento del Magdalena [Internet]. 2022 [citado 1 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://corpamag.gov.co/informacion-ambiental/aire/informacion-monitoreo-calidad-de-aire>
 18. Statics Kingdom. Test statistic calculators [Internet]. 2017 [citado 1 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.statskingdom.com/index.html>
 19. Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible. Resolución 2254 de 2017 [Internet]. Bogotá, Colombia; 2017. Disponible en: <https://www.minambiente.gov.co/images/normativa/app/resoluciones/96-res-2254-de-2017.pdf>
 20. Ubajoa-Osso JD. La calidad del aire durante las cuarentenas ocasionadas por el COVID-19 [Internet]. Departamento de Derecho del Medio Ambiente, Universidad Externado de Colombia. 2020 [citado 4 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://medioambiente.uexternado.edu.co/la-calidad-del-aire-durante-las-cuarentenas-ocasionadas-por-el-covid-19/>
 21. Sánchez-Pineda DA, Moreno H. Evaluación de los contaminantes criterio (material particulado) en las localidades de la ciudad de Bogotá que presentaron mayor contaminación atmosférica durante los dos primeros trimestres del año 2020 [Internet]. Universidad Antonio Nariño; 2022. Disponible en: http://repositorio.uan.edu.co/bitstream/123456789/5904/1/2022_DiegoAlejandroSánchezPineda.pdf
 22. López-Feldman A, Chávez C, Vélez MA, Bejarano H, Chimeli AB, Féres J, et al. COVID-19: impactos en el medio ambiente y en el cumplimiento de los ODS en América Latina. *Rev Desarro y Soc* [Internet]. septiembre de 2020;(86):104-32. Disponible en: <https://revistas.uniandes.edu.co/doi/10.13043/DYS.86.4>
 23. Rocha CA, Marques E V, dos Santos RP, de Santiago ÍS, Cavalcante CLA, Cassiano DR, et al. A better understanding of air quality resulting from the effects of the 2020 pandemic in a city in the equatorial region (Fortaleza, Brazil). *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. 8 de marzo de 2022;29(14):20921-38. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s11356-021-16697-y>

Validación de método cromatográfico por HPLC de la valoración e identificación del (1-(1 β , 16 α)-21-(acetiloxi)-11-hidroxi-2'-metil-5'H-pregna-1,4-dieno[17,16-d]oxazol-3,20-diona) en Deflazacort materia prima

Validation of the HPLC chromatographic method for the evaluation and identification of (1-(1 β , 16 α)-21-(acetyloxy)-11-hydroxy-2'-methyl-5'H-pregna-1,4-dieno[17, 16-d]oxazole-3,20-diona) in Deflazacort raw material

Maya Alejandra Parga¹, Natalia Afanasjeva²

Resumen

Introducción. Deflazacort es un glucocorticoide oxazolínico sintético derivado de la prednisolona, posee propiedades antiinflamatorias y actúa como inmunosupresor, es la materia prima utilizada como principio activo de productos comercializados en formas farmacéuticas como comprimidos y suspensiones orales. **Objetivo.** Validar la metodología analítica por cromatografía líquida de alta eficiencia, para la identificación y valoración del (1-(1 β ,16 α)-21-(acetiloxi)-11-hidroxi-2'-metil-5'H-pregna-1,4-dieno[17,16-d] oxazol-3,20-diona) en Deflazacort materia prima en condiciones del clima tropical. **Metodología.** Utilizando como fase móvil una mezcla isocrática de metanol y agua en proporción de 80:20 con flujo de 1,1mL/min, la columna empleada fue Luna® de 5 μ m C8 100Å 250 x 4,6mm, detector de matriz de diodos a una longitud de onda de 245nm. **Resultados.** Para la linealidad se obtuvo un coeficiente de correlación $R \geq 0,999$, el coeficiente de variación no superó el RSD del 2,0% en la repetibilidad del sistema y en precisión intermedia entre analistas se identificó un valor de RSD < 3,0%, en exactitud se encontró un porcentaje de recuperación de 98,9%. **Conclusiones.** El método es lineal, preciso, exacto, robusto para un flujo de 1,21mL/min y no para un flujo de 0,99mL/min ya que no cumple

1. Programa académico de química, grupo GI-CAT, Universidad del Valle, Cali-Colombia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3897-536X>
Google Scholar: https://scholar.google.com/citations?user=_TIUpPEAAAAJ&hl=es

2. Departamento de Química, Universidad del Valle, Cali-Colombia, grupo GI-CAT
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6184-1458>
Google Scholar: <https://scholar.google.es/citations?user=KNi0mt0AAAAJ&hl=es>

Correspondencia: mayra.parga@correounivalle.edu.co

el parámetro de tiempo de retención. En las pruebas de desempeño el Deflazacort mostró una baja estabilidad cuando fue expuesto a degradación por hidrólisis básica con soluciones de hidróxido de sodio 1,0 N y 0,1 N. La muestra y el estándar en solución mostraron ser estables a temperatura ambiente por dos horas y refrigerados por tres horas.

Palabras claves: cromatografía líquida de alta presión, fármacos inmunosupresores, estadística y datos numéricos, métodos analíticos.

Abstract

Introduction. Deflazacort (DFZ) is a synthetic oxaxolinic glucocorticoid derived from prednisolone, it has anti-inflammatory properties and acts as an immunosuppressant, is the raw material used as the active ingredient of products marketed in pharmaceutical forms such as tablets and oral suspensions. **Objective.** Validate the methodology analytical by high performance liquid chromatography (HPLC), for the identification and assessment of (1-(1 β ,16 α)-21-(acetyloxy)-11-hydroxy-2'-methyl-5'H-pregna-1,4 -dieno[17,16-d] oxazol-3,20-diona) in Deflazacort raw material under tropical climate conditions. **Methodology.** Using as mobile phase an isocratic mixture of methanol and water in a ratio of 80:20 with a flow of 1, 1mL/min, the column used was Luna® 5 μ m C8 100Å 250 x 4.6mm, diode array detector at a wavelength of 245nm. **Results.** For linearity, a correlation coefficient $R \geq 0.999$ was obtained, the coefficient of variation did not exceed the RS D of 2.0% in the repeatability of the system and in intermediate precision between analysts, an RSD value <3.0% was identified, in accuracy a recovery percentage of 98.9% was found. **Conclusions.** The method is linear, precise, exact, robust for a flow of 1.21mL/min and not for a flow of 0.99mL/min since it does not meet retention time. In the performance tests, Deflazacort showed low stability when exposed to degradation by basic hydrolysis with 1.0 N and 0.1 N NaOH solutions. The sample and the standard in solution showed to be stable at room temperature for two hours and refrigerated for three hours.

Keywords: high pressure liquid chromatography, immunosuppressive drugs, statistics and numerical data, analytical methods.

Introducción

Deflazacort (DFZ) es un glucocorticoide oxazolínico sintético derivado de la prednisolona (1-4), el cuál fue patentado en el año 1966 (4). Químicamente conocido (5) como 1-(1 β ,16 α)-21-(acetiloxi)-11-hidroxi-2'-metil-5'-H-pregna-1,4-dieno[17,16-d]oxazol-3,20-diona (Figura 1), posee propiedades antiinflamatorias y actúa como inmunosupresor (1-3,5), es utilizado ampliamente en pacientes con artritis reumatoide, distrofia muscular de Duchenne, asma bronquial, síndrome nefrítico, rechazo de trasplante, sarcoidosis, artritis crónica juvenil entre otras (2,5-12). Deflazacort es la materia prima utilizada como principio activo (API) de productos comercializados en formas farmacéuticas como comprimidos y suspensiones orales (8).

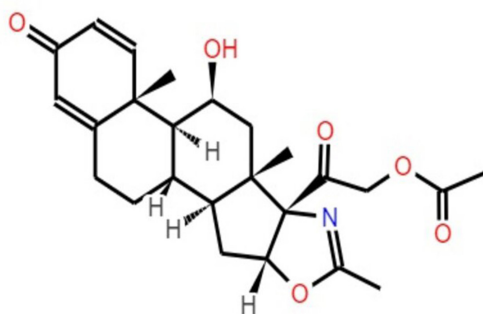


Figura 1. Estructura química del glucocorticoide oxazolínico sintético.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha determinado una serie de pautas generales que deben cumplir los diferentes

países para la correcta fabricación de medicamentos. En Colombia las recomendaciones las establece el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) (13). Dentro de las regulaciones en la industria farmacéutica se hace indispensable contar con métodos analíticos validados que permitan la identificación y cuantificación de los compuestos mayoritarios en las materias primas, los cuales están generalmente relacionados en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) o en la Farmacopea Británica (BP), siendo las anteriores las oficialmente aceptadas en Colombia (14). Las farmacopeas contienen las monografías de análisis para sustancias y preparaciones magistrales, asegurando así la calidad, seguridad, inocuidad, eficacia del producto y el cumplimiento de las buenas prácticas tanto de manufactura (BPM) como de laboratorio (BPL), teniendo como finalidad el evitar la presencia en el mercado de medicamentos nocivos, perjudiciales e ineficaces que puedan alterar las condiciones en la salud de los consumidores (15-18). En la literatura se conocen pocos métodos para determinar Deflazacort en materia prima, sin embargo, se ha logrado estimar en sus diferentes formas farmacéuticas y en muestras de suero humano usando técnicas como cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) método altamente sensible (19) y la espectrofotometría ultravioleta-visible (UV-VIS) con resultados precisos, exactos y robustos (3, 7, 9, 20). Actualmente, en el laboratorio de control de calidad se

lleva un análisis de rutina para identificación y cuantificación del Deflazacort con una técnica “In-House” ya que ésta no se encuentra descrita en las farmacopeas oficiales (7), por tal motivo se hizo necesario validar dicha metodología en condiciones del clima tropical con el fin de garantizar resultados confiables siguiendo los lineamientos de la guía del “Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos para uso humano (ICH)” (21) y el capítulo <1225> “Validación de los procedimientos de farmacopeicos” de la USP (22). La USP agrupa en cuatro categorías los métodos de análisis armonizado con la guía ICH Q2(R1) (21), (23): Categoría I: procedimientos donde se cuantifiquen principios activos y conservantes en productos farmacéuticos; categoría II: procedimientos para determinar impurezas o productos de degradación en productos farmacéuticos; categoría III: procedimientos de evaluación de pruebas de desempeño (disolución, liberación de fármacos), categoría IV: pruebas de identificación (22).

Materiales y metodos

Se utilizó como muestra la materia prima Deflazacort del fabricante Zhejiang Xianju Junye Pharmaceutical Co. Ltd., un estándar de trabajo de Deflazacort del mismo proveedor, el cual fue caracterizado y estandarizado en el laboratorio donde se llevó a

cabo la validación, con potencia de 100,0% en base húmeda (BH). Los reactivos usados para las pruebas de degradación del objeto de investigación fueron metanol grado cromatográfico y peróxido de hidrógeno 30% marca Honeywell, hidróxido de sodio de Merck, ácido clorhídrico 37% de Sharlau, y el agua se purificó usando un sistema de gradiente Millipore Milli-Q.

Para el pesaje de los compuestos se utilizó la balanza Secura 225D-1S Sartorius y en los estudios de degradación se utilizó una estufa UNB500 Memmert C507.0481, baño termostático WNB 14 Memmert L411.1372, una nevera Refrimag y un ultrasonido 8894R-DT, los parámetros se evaluaron en los cromatógrafos líquidos QSM-R Waters Acquity Arc. con una bomba CHM K16V-CH359G, detector FTN-RB17VSM085N, Vanquish Core Thermo Scientific, equipado con una bomba VC-P20-A Thermo Scientific con un detector VC-D11-A Thermo Scientific y Cromatógrafo líquido Dionex Ultimate 3000 UHPLC con una bomba LPG-3400SD acoplado a un detector de diodos (24) UV DAD-3000. Los programas utilizados para el procesamiento de cada uno de los ensayos fueron Empower 3 Software Buil 3471 (R) (25) y Chromeleon Datasystem V. 7.3 Build 60919 (R) (26), la columna utilizada fue tipo Luna® de 5µm C8 100Å 250 x 4,6mm a una temperatura de 40°C ± 5°C, volumen de inyección 20 µL, longitud de onda de detección 245nm, utilizando como fase móvil una mezcla isocrá-

tica de metanol-agua en proporción 80:20 respectivamente y un flujo de 1,1mL/min.

Preparación de las soluciones de trabajo para la metodología de validación

a) Fase móvil: se realizó una mezcla isocrática en el equipo de HPLC de metanol y agua en proporción 80:20.

b) Solución diluyente: se realizó una mezcla de metanol y agua en proporción 50:50.

c) Solución blanco: se usó como blanco la solución diluyente, de la cual una porción fue filtrada por membrana Durapore 0,45 μ m de fluoruro de polivinilideno (PVDF) hidrofílica para garantizar la ausencia de material particulado y posteriormente fue transferida a un vial ámbar para HPLC.

d) Soluciones estándar 1 y 2 (Std 1 y Std 2): en un balón volumétrico de 100,00 \pm 0,10 mL se pesó con exactitud 30,0 \pm 0,1 mg de Deflazacort estándar de trabajo, a continuación, se adicionó 50,00 \pm 0,50 mL de metanol grado HPLC y se llevó al ultrasonido durante 5 minutos. El estándar posteriormente se dejó en reposo a temperatura ambiente y se completó a volumen con el mismo solvente. De la solución anterior se tomó una alícuota de 5,000 \pm 0,015 mL, la cual se transfirió a un balón volumétrico de 25,00 \pm 0,04 mL, completando a volumen con diluyente y mezclando para homogenizar. Finalmen-

te, se realizó una filtración por membrana Durapore PVDF de 0,45 μ m (concentración teórica final = 0,06 mg/mL).

e) Solución muestra: Esta preparación se llevó a cabo con el mismo procedimiento descrito de los Std 1 y Std 2, pero utilizando el compuesto Deflazacort materia prima.

Validación del método cromatográfico.

Con el fin de evaluar la confiabilidad, la veracidad y coherencia del método de análisis, se realizó la validación, proceso mediante el cual con estudios de laboratorio se evalúa que las características asociadas al rendimiento del procedimiento cumplen con los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas (22). De acuerdo con lo anterior se definió como Categoría I la técnica de análisis de cuantificación de Deflazacort en materia prima y se determinó el esquema de validación evaluando parámetros de idoneidad o adecuabilidad del sistema, especificidad, linealidad del sistema, exactitud, precisión relacionada a la repetibilidad del sistema, precisión relacionada con la repetibilidad del método, precisión intermedia y robustez.

Con el fin de prolongar la vida útil del inyector y de la columna, reducir el desgaste y preservar la integridad de los sistemas cromatográficos en las industrias farmacéuticas se debe tener en cuenta una correcta preparación de la muestra (27) y la filtración de las mismas con el fin de garantizar que estas se encuentren libre de material particulado

(28). Específicamente los filtros utilizados no deben generar señales que puedan interferir con la identificación y cuantificación del analito de interés y no deben absorber en dichas superficies, por tal motivo, en este trabajo se realizó la prueba de filtros. También siguiendo los lineamientos del capítulo de la USP (29) se verificó que el sistema cromatográfico es adecuado para el análisis previsto con la prueba de idoneidad del sistema.

Prueba de filtros.

De la solución del blanco se filtró una cantidad aproximada de 1,5 mL por membrana HV (Durapore) PVDF de 0,45 μm y otra cantidad de muestra igual se dejó sin filtrar, ambas soluciones se transfirieron a viales diferentes. Se preparó una solución estándar de Deflazacort a 0,06mg/L de acuerdo con el procedimiento descrito antes y se llevó una alícuota de 1,5 mL sin filtrar a un vial, de la solución restante se tomaron seis muestras de la misma cantidad, cada una se filtró por membrana HV (Durapore) PVDF de forma individual. En tres de estas muestras se descartaron los primeros 0,5 mL y en los otros tres 1,0 mL. Se inyectó seis veces el estándar sin filtrar y una vez el resto de soluciones al equipo HPLC.

Idoneidad o adecuabilidad del sistema.

Se prepararon los estándares (Std 1 y Std 2), y el equipo HPLC se programó con la siguiente secuencia de inyecciones: blanco

(1 vez), estándar uno, Std 1 (6 veces) y estándar dos, Std 2 (4 veces).

Estabilidad de las soluciones.

Se determinó la estabilidad de soluciones a cero horas para estándares 1 y 2 preparadas y para tres muestras de solución siguiendo los lineamientos descritos previamente en d) y e).

Para la estabilidad a una, dos, tres y cuatro horas, se preparó solución Std 1 y Std 2. Las muestras y el estándar Std 2 (de la estabilidad a cero horas) se inyectaron al equipo al cabo de una, dos, tres y cuatro horas, las cuales se habían almacenado a condiciones de temperatura ambiente (25°C) y refrigeradas (2-8)°C. Se siguió un flujo de inyección descrito en el parámetro de adecuabilidad para los estándares Std 1 y Std 2, para las muestras una inyección.

Parámetros evaluados de desempeño del método.

Especificidad (E) y selectividad (S)

La especificidad y selectividad del método analítico se refieren a la capacidad de estimar correctamente el analito en presencia de impurezas, productos de degradación y componentes en la matriz (22). Este parámetro fue evaluado mediante estudios de degradación forzada (22, 30-32) siendo también indicadores de estabilidad (23). Las soluciones para muestra control, hidró-

lisis ácida, hidrólisis básica y oxidación se prepararon pesando en un balón volumétrico de $100,00 \pm 0,10$ mL $30,0 \pm 0,1$ mg de Deflazacort muestra, a continuación, se les adicionó $50,00 \text{ mL} \pm 0,50$ mL de metanol grado HPLC y se llevaron al ultrasonido durante 5 minutos, y posterior a esto, se realizaron los diferentes tratamientos:

- Muestra control: no se realizó ninguna degradación.
- Hidrólisis ácida: se adicionó $1,000 \pm 0,007$ mL de HCl 1,0 N y se sometió a calentamiento a 80°C por 30 min. A continuación, se neutralizó con $1,000 \pm 0,007$ mL NaOH 1,0N.
- Hidrólisis básica: se adicionó $1,000 \pm 0,007$ mL de NaOH 1,0N y se sometió a calentamiento a 80°C por 30 min. A continuación, se neutralizó con $1,000 \pm 0,007$ mL HCl 1,0N.
- Oxidación: se adicionó $1,000 \pm 0,007$ mL de H_2O_2 0,3% y se sometió a calentamiento a 80°C por 30 min.
- Termólisis: en un frasco transparente se pesó aproximadamente $30,0 \pm 0,1$ mg de Deflazacort muestra y se sometió a 100°C durante 24 horas, luego de este tiempo, se adicionó $50,00 \text{ mL} \pm 0,50$ mL de metanol grado HPLC y se llevó al ultrasonido durante 5 minutos.

- Fotólisis: en un balón volumétrico de $100,00 \pm 0,10$ mL se pesó $30,0 \pm 0,1$ mg de Deflazacort muestra y se expuso a la luz UV durante 24 horas, luego de este tiempo, se adicionó $50,00 \text{ mL} \pm 0,50$ mL de metanol grado HPLC y se llevó al ultrasonido durante 5 minutos.

- Muestra blanco: en un balón volumétrico de $50,00 \pm 0,50$ mL se agregó $25,00 \pm 0,10$ mL de diluyente, luego se adicionó $1,000 \pm 0,007$ mL de HCl 1,0N, $1,000 \pm 0,007$ mL y $1,000 \pm 0,007$ mL de H_2O_2 0,3%, se completó a volumen con diluyente y se transfirió una porción filtrada por membrana HV (Durapore) PVDF de $0,45 \mu\text{m}$ a un vial para HPLC.

Después del tiempo de exposición cada una de las muestras se completó a volumen con metanol grado HPLC, se continuó con el procedimiento descrito para la preparación de soluciones y en el equipo se programó una inyección por cada una de las muestras con un tiempo de corrida de 60 min en el cromatógrafo.

Linealidad del sistema (L)

Linealidad del sistema se relaciona con la capacidad para obtener resultados directamente proporcionales en un intervalo definido a la concentración del analito. El objetivo de determinar este parámetro se

relaciona que se pueda describir de manera lineal la relación de concentración en función de la respuesta (22). Para evaluar el parámetro de linealidad se estableció como rango de concentración de 0,054mg/mL a 0,066mg/mL de estándar de Deflazacort, cada una de las soluciones estándar se preparó por triplicado. Posterior a esto, se siguió una secuencia de inyecciones para blanco (1 vez), Std 1 (6 veces), Std 2 (2 veces) y muestras de compuesto (1 vez).

Exactitud (Ex)

Es la proximidad entre los resultados obtenidos y el valor verdadero (22). La exactitud se analizó partir de la linealidad del sistema con tres puntos 90%, 100% y 110% de la concentración nominal del método para la valoración de Deflazacort.

Precisión (P)

(P) representa el grado de concordancia de los resultados obtenidos (22). Se determinó con el parámetro de la repetibilidad del sistema a partir de seis inyecciones de la solución estándar analítica de trabajo 0,06mg/mL, por otra parte, para la determinación de la repetibilidad del método y la precisión intermedia se utilizaron equipos diferentes con concentración analítica de trabajo para Deflazacort 0,06mg/mL y dos analistas ejecutaron el proceso de preparación de dos series en diferentes días. El equipo se programó con el siguiente flujo de inyecciones: muestra blanco (1 vez), estándar 1

(6 veces), estándar 2 (4 veces) y muestra del compuesto (1 vez).

Robustez (R)

Es la medida de la capacidad de un método de no ser afectado por variaciones pequeñas como cambios de analista, equipos, entre otras (22). Se determinó con una variación del $\pm 10\%$ del flujo nominal (0,99-1,21) mL/min, en dos días y dos equipos diferentes.

Resultados

Tabla 1. Resultados obtenidos para prueba de eficiencia de filtros.

Muestra	M1 ⁽¹⁾	M2 ⁽¹⁾	M3 ⁽¹⁾	RSD, %	M1 ⁽²⁾	M2 ⁽²⁾	M3 ⁽²⁾	RSD, %
Resultado, %	99,2	98,3	99,0	0,5	98,6	99,2	99,2	0,3

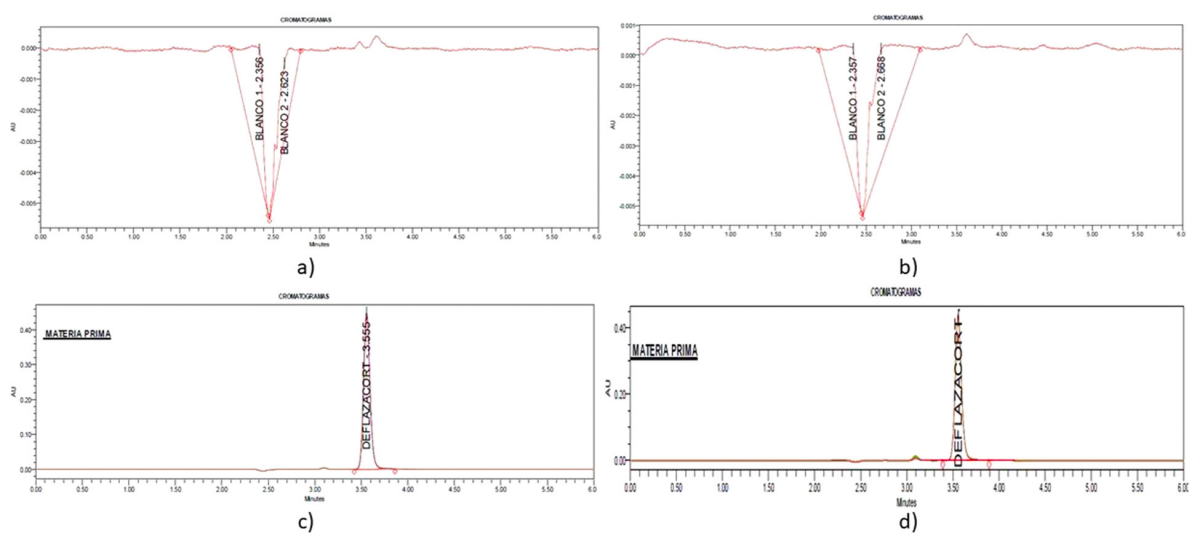


Figura 2. Cromatogramas de prueba de filtros para: a) blanco filtrado, b) blanco sin filtrar, c) estándar Deflazacort sin filtrar, d) estándar Deflazacort filtrado.

Tabla 2. Resultados para pruebas de adecuabilidad del sistema.

Muestra	Tiempo de retención, Tr, min	Área del pico	Platos teóricos, N	Asimetría	Factor de retención, k
Std 1	3,56	2177156	12985	1,1	2,6
Std 1	3,56	2183210	12954	1,1	2,6
Std 1	3,56	2176569	12949	1,1	2,6
Std 1	3,56	2163511	12872	1,1	2,6
Std 1	3,56	2168779	12988	1,1	2,6
Std 1	3,56	2176612	12864	1,1	2,6
Std 2	3,56	2184132	12834	1,1	2,6
Std 2	3,56	2170239	12828	1,1	2,6
Std 2	3,56	2166845	12845	1,1	2,6
Std 2	3,56	2176073	12747	1,1	2,6

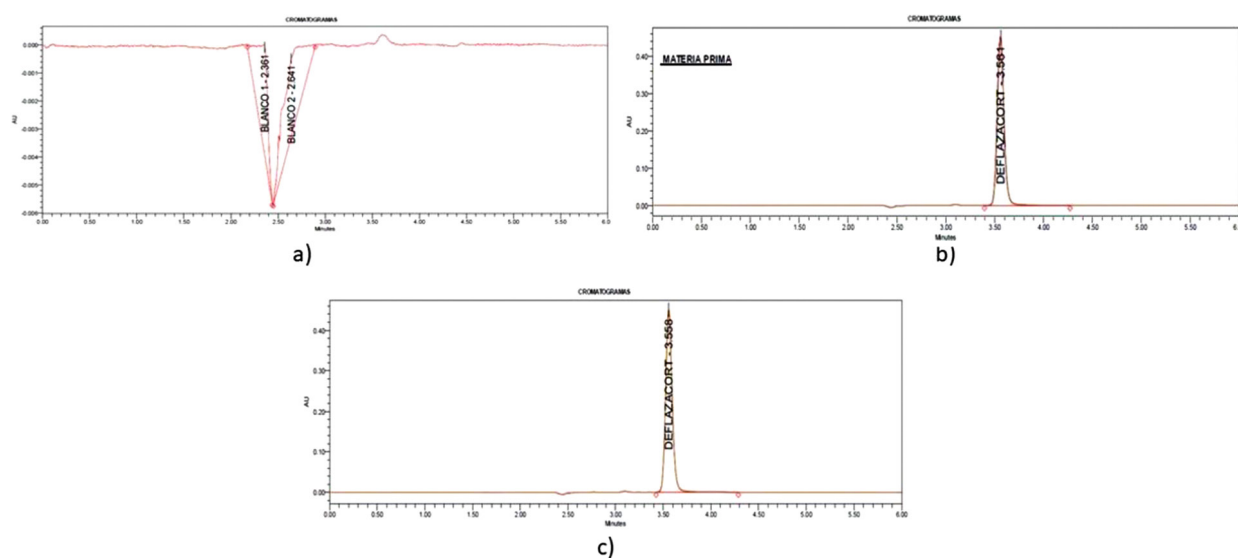


Figura 3. Cromatogramas de determinación de adecuabilidad para: a) blanco, b) estándar uno, c) estándar dos.

Tabla 3. Resultados de adecuabilidad para pruebas de estabilidad de soluciones de estándar Std1 a diferentes tiempos (h: horas).

Prueba de estabilidad de Std 1 a diferentes tiempos	Tiempo de retención, Tr, min	Platos teóricos, N	Asimetría	Factor de retención, k	RSD, %
a 0 h	3,5	11978	1,0	2,5	0,3
a 1 h	3,6	13343	1,0	2,6	0,6
a 2 h	3,6	13818	1,0	2,6	0,7
a 3 h	3,6	13765	1,0	2,6	0,4
a 4 h	3,6	13772	1,0	2,6	0,5

Tabla 4. Resultados de porcentaje de correlación y porcentaje de recobro de estabilidad de soluciones.

Prueba	Correlación, r, %	Recobro, %	Prueba	Contenido, %	Recobro, %	RSD, %
Std 2 amb (1 h)	99,4	100,6	M1 amb (1 h)	99,0	99,6	0,4
Std 2 ref (1 h)	99,0	100,2	M1 ref (1 h)	99,0	99,6	0,6
Std 2 amb (2 h)	100,6	101,8	M1 amb (2 h)	98,8	99,4	0,5
Std 2 ref (2 h)	98,5	99,7	M1 ref (2 h)	98,6	99,4	0,5
Std 2 amb (3 h)	96,1	97,3	M1 amb (3 h)	97,0	97,6	0,5
Std 2 ref (3 h)	98,3	99,5	M1 ref (3 h)	98,2	98,8	0,1
Std 2 amb (4 h)	94,5	95,6	M1 amb (4 h)	91,5	92,1	1,2
Std 2 ref (4 h)	95,3	96,5	M1 ref (4 h)	95,0	95,6	0,8

amb: temperatura ambiente, ref: refrigerado, h: horas

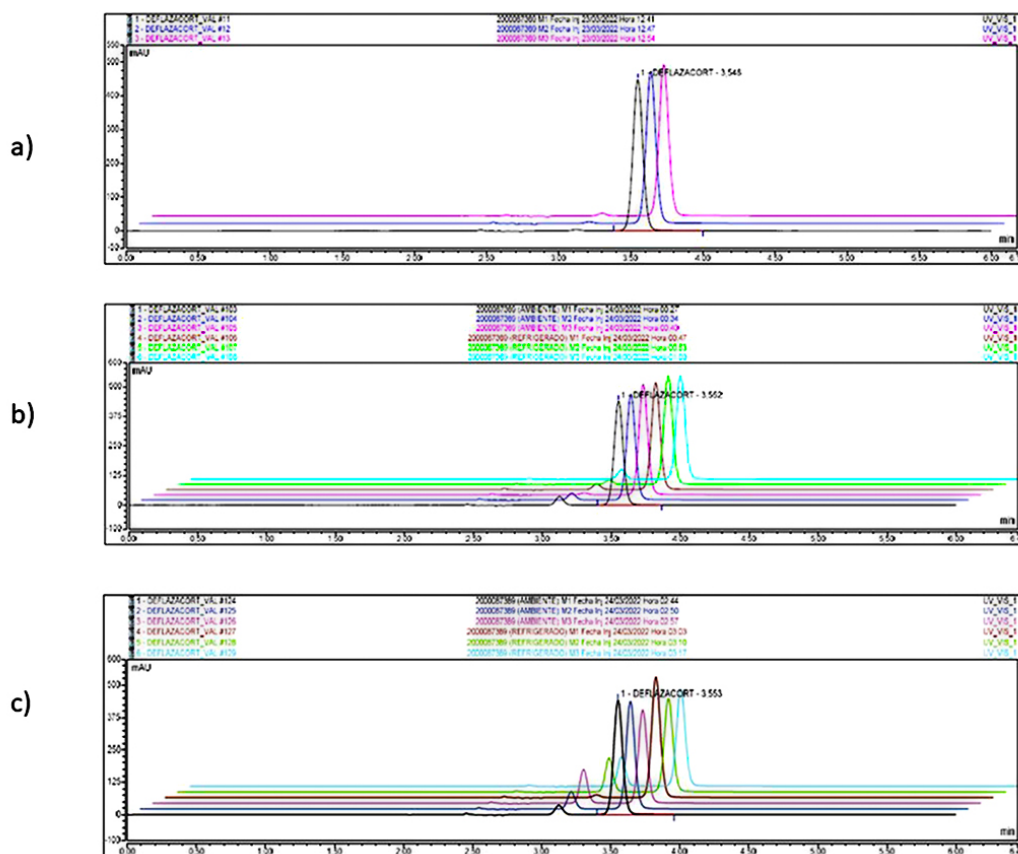


Figura 4. Cromatogramas de pruebas de estabilidad: a) muestras a cero horas (0h), b) muestras a tres horas (3h), c) muestras a cuatro horas (4h).

Tabla 5. Resultados para pruebas de especificidad y selectividad.

Tratamiento	Degradación, %	Resolución, %	Ángulo de pureza	Ángulo de umbral
Prueba de control	N/A	3,8	0,041	0,243
HCl 1,0 N, 50 °C, 30 min	41,7	3,8	0,056	0,235
HCl 0,1 N, 50 °C, 30 min	18,2	3,9	0,044	0,241
NaOH 1,0 N, 50 °C, 30 min	99,1	2,4	1,599	1,289
NaOH 0,1 N, 50 °C, 30 min	99,8	3,2	10,073	6,513
H ₂ O ₂ 0,3 %, 50 °C, 30 min	0,3	3,7	0,044	0,246
Termólisis, 24 Horas	1,6	3,7	0,044	0,241
Fotólisis UV, 24 Horas	0,0	3,7	0,043	0,253

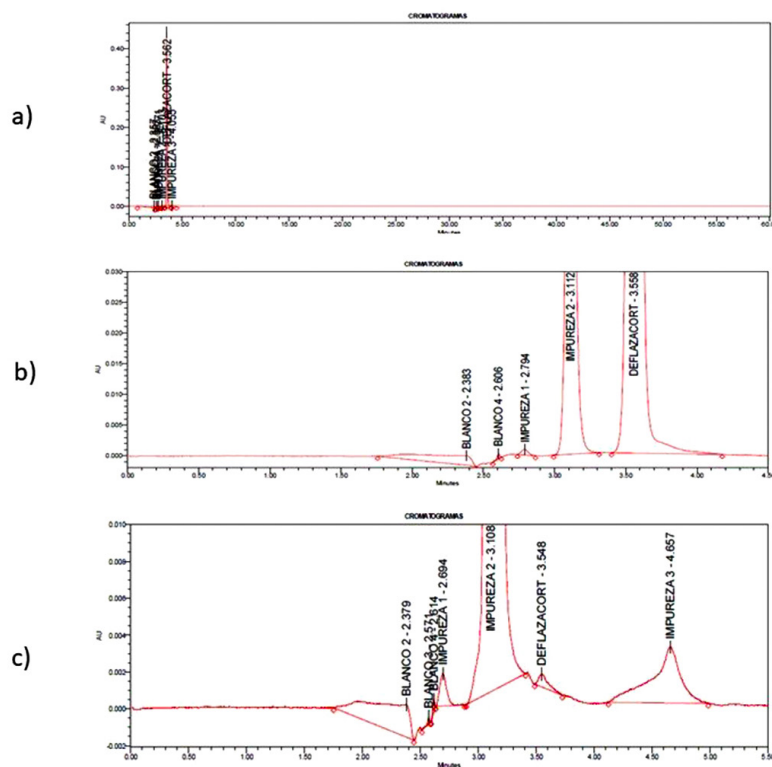


Figura 5. Cromatogramas de pruebas después de estrés: a) control, b) con HCl 0,1N, c) con NaOH 0,1N.

Tabla 6. Resultados estadísticos de la prueba de linealidad.

Ecuación recta de regresión	$y = (3,420 \times 10^7)x + (8,187 \times 10^4)$
Pendiente	$3,420 \times 10^7$
Desviación estándar de la pendiente	$4,057 \times 10^5$
Límite superior 95% de la pendiente	$3,508 \times 10^7$
Límite inferior 95% de la pendiente	$3,362 \times 10^7$
Valor del test de student de la pendiente	84,312
Intercepto	$8,187 \times 10^4$
Desviación estándar del intercepto	$2,450 \times 10^4$
Límite superior 95% del intercepto	$1,350 \times 10^5$
Límite inferior 95% del intercepto	$2,873 \times 10^4$
Valor del test de student intercepto	3,300
Suma residual de cuadrados	$5,170 \times 10^8$
Desviación estándar residual	$6,306 \times 10^3$
Error estándar relativo	0,3%
Coefficiente de correlación	0,999

$$t_{tab}(13, 0,025): 2,160$$

Tabla 7. Resultados de ausencia de error sistemático.

Nivel de concentración, %	Error sistemático, %			Dispersión aleatoria, %		
90	M1=99,1	M2=99,3	M2=99,3	-0,3	-0,1	-0,2
100	M1=99,1	M2=99,2	M2=99,4	0,0	0,2	0,4
110	M1=98,5	M2=98,6	M2=98,2	-0,3	-0,1	-0,6
95	-	-	-	0,0	-0,1	0,0
105	-	-	-	0,3	0,4	0,3

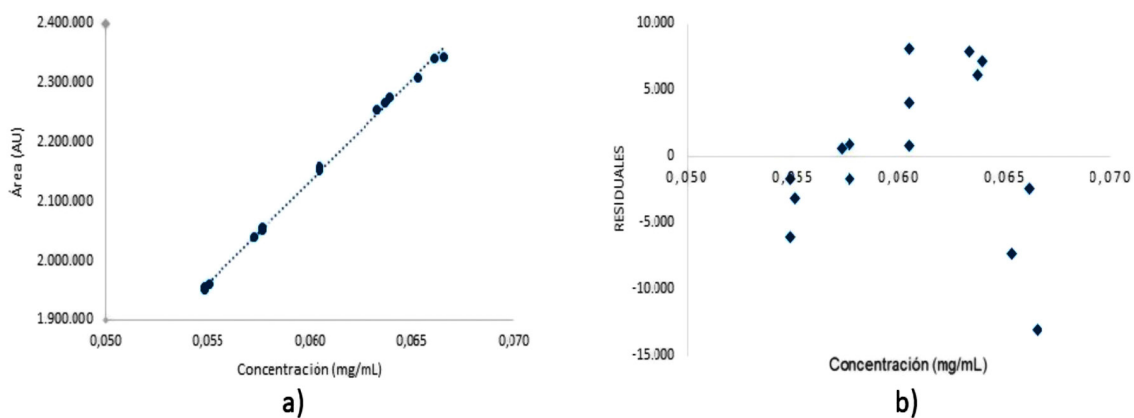


Figura 6. a) Curva de regresión lineal, b) Dispersión aleatoria de los residuos vs concentración (mg/mL).

Tabla 8. Resultados de porcentaje de recuperación evaluados en parámetro de exactitud.

Nivel de concentración, %	Recuperación Deflazacort, %				RSD, %
90	M1=99,1	M2=99,3	M3=99,3	x = 99,2%	0,1
100	M1=99,1	M2=99,2	M3=99,4	x = 99,2%	0,2
110	M1=98,5	M2=98,6	M3=98,2	x = 98,4%	0,2

Tabla 9. Resultados de las pruebas de precisión.

Prueba	Tipo	RSD, %
Repetibilidad del sistema	Analista 1 serie 1	0,3
Repetibilidad del sistema	Analista 1 serie 2	0,1
Repetibilidad del sistema	Analista 2 serie 1	0,2
Repetibilidad del sistema	Analista 2 serie 2	0,9
Repetibilidad del método	Analista 1 serie 1	0,9
Repetibilidad del método	Analista 1 serie 2	0,6
Repetibilidad del método	Analista 2 serie 1	1,6
Repetibilidad del método	Analista 2 serie 2	1,2
Precisión intermedia	Analista 1 y 2	1,2
Promedio analista 1	99,9%	-
Promedio analista 2	99,7%	-
Diferencia absoluta	0,2%	-

Tabla 10. Resultados de la prueba de robustez.

Prueba	Platos teóricos, N	Factor de retención, k'	Asimetría	Contenido, %	RSD, %	Tiempo de retención, Tr, min
Robustez con un flujo de 0,99 (mL/min)	13857	2,9	1,0	99,6	0,1	3,9
Robustez con un flujo de 1,21 (mL/min)	12811	2,2	1,0	98,1	1,2	3,2

Discusión de resultados

Resultados de prueba de filtros. Los resultados de la prueba de filtros se presentan en la tabla 1, en donde se evaluó la eficiencia del filtro 0,45 µm No. cat. FSFM25P-VH0045 teniendo en cuenta la recuperación del analito (22) y la ausencia de interferencias, las cuales pueden distorsionar la señal del analito evitando su identificación y provocando un error sistemático (33). Los datos obtenidos fueron satisfactorios ya que

no se observaron señales que interfirieran en la cuantificación e identificación del analito (Figura 2), los porcentajes de recuperación para las muestras preparadas con condición (1) y (2) se calcularon conforme a la ecuación (Ec.1) y estuvieron en el rango de 98,0% - 102,0 % con una desviación estándar relativa $RSD \leq 2,0$ % baja, lo cual indica que los filtros no retienen el analito de interés y que son adecuados para el análisis propuesto, para el estándar sin filtrar el RSD fue de 0,1%.

$$\% \text{ recuperación prueba de filtros} = \frac{A_{Std F}}{A_{Std}} \times 100 \quad \text{Ec. (1)}$$

Verificación de idoneidad del sistema.

La adecuabilidad o idoneidad de un sistema cromatográfico se verificó con el fin de garantizar que el método es adecuado para el análisis previsto en este caso para identificación y cuantificación de Deflazacort en materia prima. Los datos obtenidos para las pruebas de adecuabilidad o idoneidad se ilustran en la tabla 2.

La calidad de la columna cromatográfica empleada se evaluó a partir de los platos teóricos (N). En la literatura no se encontró un valor aceptable para el método en estudio ya que este dato depende de cada sustancia empleada, condiciones de operación, caudal, temperatura de fase móvil, calidad del relleno, longitud de la columna entre otras (29), por lo cual, se comparó con el mínimo de 1000 platos establecidos en el laboratorio donde se realizó la validación, adicional, se han revisado algunas validaciones para moléculas similares como el medicamento prednisolona donde se recomienda la especificación que N no debe ser menos de 500 platos teóricos (34, 35). Los resultados obtenidos tanto para el estándar Std1 y Std2 presentaron similitud, ambos con valores por encima de 12000 lo que nos indica que la columna tiene su funcionalidad eficiente, ya que a mayor N mejor es la separación (36). También se puede observar en la Figura 3 que la señal obtenida en

cromatogramas no se encuentra solapada y presenta una adecuada definición. Otro parámetro de evaluar la adecuabilidad es la asimetría de las señales en cromatogramas, para picos perfectamente simétricos el resultado esperado es igual a 1, donde se obtiene una curva gaussiana, sin embargo, en la práctica se aceptan valores menores que 1,5 (37), conforme a los datos obtenidos se observó un ligero fenómeno de asimetría el cual no afecta la confiabilidad del método ya que no supera el límite establecido. También se determinó como parámetro de idoneidad el factor de retención (k) que representa el número de moléculas que en momento de equilibrio químico pasan a la fase estacionaria de la columna respecto a las moléculas que se encuentran en la fase móvil (36). El resultado obtenido de factor k fue de 2,6 siendo conforme a la especificación de (2-10) (37). El estándar uno se inyectó seis veces de acuerdo con lo recomendado (29) y el valor de RSD fue de 0,3% con respecto a las áreas obtenidas. La correlación para el estándar dos fue de 99,7% con una desviación estándar de 0,35 y un %RSD del 0,35. La elución del analito estuvo alrededor 3 a 4 min.

Evaluación de estabilidad de las soluciones.

Como pruebas preliminares se evaluó la estabilidad de las soluciones, este parámetro no está incluido como pauta de validación en

las guías ICH, en condiciones de ambiente y refrigeración a diferentes tiempos, permite determinar el tiempo y las condiciones en que el analito es estable sin que se vea afectada la cuantificación, veracidad y precisión del procedimiento (38). Los resultados de estabilidad de soluciones de Std1 se observan en la tabla 3.

El estándar uno se usó como patrón de comparación en cada una de las corridas con una concentración aproximada de 0,06mg/mL, verificando el cumplimiento de los parámetros de adecuabilidad para cada intervalos de tiempo y condición de almacenamiento, con el estándar 2 se calculó el porcentaje de correlación (r , %) y el porcentaje de recobro para cada periodo de tiempo estudiado como se muestra en la tabla 4, obteniendo resultados satisfactorios para la cuantificación del analito a temperatura ambiente hasta dos horas y analito refrigerado hasta tres horas ya que el % de correlación y el % de recobro entre el contenido promedio de la frecuencia y el dato inicial se mantuvieron entre 98,0 % y 102,0% (38). En la frecuencia de 3 horas (muestra a T ambiente) y 4 horas tanto para la muestra a T ambiente como para analito refrigerado se observa que el % de correlación y % recobro no se cumple (figura 4), lo que indica degradación o descomposición en la muestra (38).

También se determinó el valor de porcentaje del contenido promedio en base seca del compuesto objeto de investigación te-

niendo en cuenta la humedad calculada de 0,1240% y porcentaje de recobro para las muestras como se observa en la tabla 4. Se verificó a su vez el cumplimiento para la cuantificación del analito al intervalo de tiempo de dos horas y tres horas (analito refrigerado) con el resultado de $RSD < 2,0\%$. En el ensayo realizado para el intervalo de tiempo de 4 horas se visualiza la degradación de la muestra.

Especificidad y selectividad del método.

Los resultados obtenidos en las muestras sometidas a condiciones de degradación se compararon con un blanco y una muestra control como se muestra en la tabla 5. Con las pruebas de estrés (39), se confirmó que el método es específico y selectivo ya que se identificó inequívocamente el analito de interés (40). El tiempo de elución del analito estuvo alrededor de 3,6 min y no se estimó una coelución en el mismo tiempo. En este tipo de pruebas el criterio de aceptación para la degradación del ingrediente activo recomendado es del 10 al 20% (41). El tratamiento de la muestra con hidrólisis ácida de HCl 1,0 N presentó un porcentaje de degradación de 41,7% excediendo el límite de degradación permitido, debido a esto, se disminuyó la concentración del agente degradante a 0,1 N y se realizó tratamiento a una nueva muestra con un porcentaje de degradación de 18,2 % dentro del límite, demostrando que el analito en escenarios de hidrólisis ácida en concentraciones bajas es estable, sin embargo, a concentraciones altas no lo es.

La muestra con hidrólisis básica con NaOH 1,0 N presentó un porcentaje de degradación de 99,1%, cuándo se disminuyó la concentración NaOH a 0,1 N mostró un resultado de degradación mayor de 99,8%, lo que confirma que la molécula de Deflazacort es inestable en condiciones de estrés de hidrólisis básica en concentraciones altas y bajas (ver figura 5c). Para la hidrólisis básica se obtiene una desacetilación del Deflazacort (figura 1), de acuerdo a la literatura el producto de degradación corresponde al 21-desacetyl Deflazacort. En la prueba de oxidación el porcentaje de degradación de Deflazacort fue de 0,3%, en termólisis de 1,6% y para fotólisis 0,0%, demostrando que la molécula investigada de glucocorticoide oxaxolínico presenta una naturaleza estable cuando se somete a estos tipos de ensayos de estrés. Para cada uno de los ensayos la resolución encontrada es mayor a 1,5 evidenciándose una adecuada separación (36). La pureza espectral del analito de interés es demostrada en las pruebas de degradación forzada obteniendo valores de ángulo de pureza < ángulos de umbral, un ángulo de pureza inferior que el umbral indica que no hay evidencia de coelución (42). En la hidrólisis básica con NaOH 1,0 N y NaOH 0,1 N, se obtuvo un valor ángulo de pureza > ángulo de umbral indica coelución.

Pruebas de linealidad. En la tabla 6 se muestran los resultados estadísticos de la prueba de linealidad utilizando el método de patrones de referencia, mediante el análisis de regresión de la relación entre la concentración frente a la respuesta del equipo (figura

6), donde, se calculó la pendiente, coeficiente de correlación, intersección con el eje de ordenadas y la suma de los cuadrados residuales (22), las cuales se dedujeron con ayuda del software Microsoft Excel 2016 utilizando como variable independiente las concentraciones y como dependiente las áreas bajo la curva de las señales cromatográficas. Las concentraciones establecidas para determinar el parámetro de linealidad fueron de 90%, 95%, 100%, 105% y 110%. Se determinó la prueba t para la pendiente y el intercepto con un nivel de significancia del 5% evaluando las hipótesis de $H_0: \beta \leq 0$ vs $H_1: \beta > 0$, para ambos parámetros se obtuvieron valores experimentales de 84,312 y 3,300 respectivamente. Al comparar estos datos con el valor crítico tabulado de 2,160 se cumple $t_{calc} > t_{\alpha/2}$ por tal motivo se rechaza H_0 y se acepta H_1 concluyendo con una confianza del 95% que el modelo lineal es apropiado ya que la pendiente, el intercepto son mayores que cero (43) y con un coeficiente de correlación 0,999. Se realizó también la determinación de porcentaje del error sistemático de acuerdo con la ecuación 2 para los niveles de concentración de 90%, 100% y 110% de Deflazacort (%DFZ), donde la correlación entre la muestra del estándar y cada una de las inyecciones de los niveles evaluados estuvo entre 98% y 102%. A partir de las áreas experimentales cromatográficas se estimó la dispersión aleatoria alrededor de la línea cero, lo que demuestra la ausencia de un patrón sistemático garantizando un modelo estadístico válido (figura 6) y los datos se relacionan en la tabla 7.

$$\% DFZ = \frac{A_{MP}}{A_{Std}} \times \frac{P_{Std}}{100,0 \text{ mL}} \times \frac{5,0 \text{ mL}}{25,0 \text{ mL}} \times \frac{Pot_{Std}}{100} \times \frac{100,0 \text{ mL}}{P_{MP}} \times \frac{25,0 \text{ mL}}{5,0 \text{ mL}} \times \frac{100}{Pot_{MP}} \times 100 \quad \text{Ec. (2)}$$

Exactitud. El parámetro de exactitud fue evaluado respecto al estándar de referencia con un mínimo de nueve determinaciones sobre tres niveles de concentración 90%, 100% y 110% (17, 21), a partir de las soluciones preparadas en la prueba de linealidad teniendo en cuenta el porcentaje de recuperación (22), los datos de exactitud se enseñan en la tabla 8.

La metodología es exacta ya que los porcentajes de recuperación se encuentran dentro del rango establecido de 98% a 102% para cada uno de los niveles y la desviación estándar menor o igual al 2%.

Precisión. La precisión se evaluó con dos analistas verificando la repetibilidad del sistema a partir de seis inyecciones del estándar uno al 100% de la concentración de trabajo (22), los resultados demuestran la repetibilidad de resultados ya que el valor de $RSD < 2,0\%$ y el cumplimiento de los parámetros de adecuabilidad. La precisión intermedia se llevó a cabo usando diferentes equipos, los datos obtenidos comprueban la precisión para el método cromatográfico ya que el RSD entre analista 1 y analista 2 no fue mayor al 2,0%, adicional se aplicó el criterio de aceptación de Horwitz (ecuación 3 y 4), donde se indica que la relación de (P HORRAT) debe estar entre 0,5% y 2,0% (38) con un resultado del 1,8%. La diferen-

cia absoluta encontrada entre las medias de los dos analistas fue de 0,2%.

$$RSD_H\% = 2^{(1-0,5\log C)} \quad \text{Ec (3)}$$

$$P_{Horrat} = \frac{RSD}{RSD_H} \quad \text{Ec (4)}$$

Robustez. Este parámetro se determinó modificando el flujo de prueba a 0,99 y 1,21 ml/min, los datos obtenidos se presentan en la tabla 10. El método es robusto para el cambio de flujo a 1,21 mL/min evaluado, garantizando en todos los casos los parámetros de adecuabilidad del sistema. El método no es robusto para el cambio de flujo a 0,99 mL/min evaluado, debido a que no cumple tiempo de retención de Deflazacort.

Se encontró que a incrementos repentinos de presión en el cromatógrafo pueden comprimir el empaque de la columna, lo cual disminuye la eficiencia de la misma, además, el tiempo de acondicionamiento de sistema debe ser de al menos hasta 30 minutos previo al valoración e identificación a la primera inyección.

Conclusiones

Se demostró que mediante la metodología propuesta por cromatografía HPLC para la valoración de (1-(1β,16α)-21-(acetiloxi)-11-hidroxi-2'-metil-5'H-pregna-1,4-dieno[17,16-d]

oxazol-3,20-diona en Deflazacort materia prima presenta un comportamiento lineal en el rango de 0,054-0,066 mg/mL con un coeficiente de correlación 0,999, el método demostró ser exacto, preciso y reproducible ya que cumplió los criterios de aceptación y parámetros de idoneidad de ICH y USP para la validación de métodos analíticos generando resultados analíticos veraces en condiciones de uso real en laboratorio.

La exposición del analito a soluciones básicas puede generar hidrólisis de la molécula. Las soluciones preparadas tanto de las soluciones estándares como muestras son estables por un periodo de 2 horas a temperatura ambiente y hasta máximo tres horas refrigeradas, sólo si se almacenan en frascos herméticos presentan una estabilidad hasta. El método no se vio afectado a cambios de equipo, analista y condiciones de tiempo.

Conflicto de interés. El manuscrito no presenta conflicto de interés.

Fuente de financiación. El proyecto no tuvo financiación externa. El proyecto recibió aportes de las entidades participantes, apoyo en especie (equipos y muestras por parte de la empresa), el tiempo de profesor fue reconocido por la Universidad del Valle.

Agradecimientos. A los químicos L. Moreno y B. Flórez por colaboración y asesoría profesional.

Referencias

1. Huber EW, Barbuch RJ. Spectral analysis and structural identification of a major deflazacort metabolite in man. *Xenobiotica*. 1995;25(2):175–83.
2. Markham A, Bryson HM. Deflazacort A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy. *Drugs*. 1995;50(2):317–33.
3. Özkan Y, Savaşer A, Taş Ç, Uslu B, Özkan SA. Drug dissolution studies and determination of deflazacort in pharmaceutical formulations and human serum samples by RP-HPLC. *J Liq Chromatogr Relat Technol*. 2003;26(13):2141–56.
4. Singhai N, Dubey R. Development and Characterization of Deflazacort Nanoparticles for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *People's J of S.Res*. 2021;14(2).
5. Cuffini SL, Ellena JF, Mascarenhas YP, Ayala AP, Sielser HW, Filho JM, et al. Physicochemical characterization of deflazacort: Thermal analysis, crystallographic and spectroscopic study. *Steroids*. 2007;72(3):261–9.
6. Chourasiya Y, Maheshwari R, Tekade RK. Current developments in excipient science: Implication of quantitative selection of each excipient in product development. *Basic Fundamentals of Drug Delivery*. Elsevier; 2018. p. 29–83.
7. Scremin A, Piazzon M, Silva MAS, Kuminek G, Correa GM, Paulino N, et al. Spectrophotometric and HPLC determination of deflazacort in pharmaceutical dosage forms. *Brazilian J Pharm Sci*. 2010;46(2):281–7.
8. Patel M, Jebaliya H, Dabhi B, Jadeja Y, Jani N, Desai D, et al. Chromatography method transfers from HPLC to a new generation instrument UPLC and studies on force degradation behavior of deflazacort. *Der Pharm Lett*. 2015;7(2):142–9.
9. Raju CK, Pandey AK, Ghosh K, Pola A, Goud SK, Jaywant MA, et al. Isolation and structural characterization of novel photolytic degradation impurities of Deflazacort using Q-TOF, 2D-NMR and FTIR. *J Pharm Biomed Anal*. 2017;133:82–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2016.11.005>
10. Parente L. Deflazacort: Therapeutic index, relative potency and equivalent doses versus other corticosteroids. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;18(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40360-016-0111-8>

11. Bylo M, Farewell R, Coppenrath VA, Yogaratnam D. A Review of Deflazacort for Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Ann Pharmacother*. 2020;54(8):788–94.
12. McDonald CM, Sajeev G, Yao Z, McDonnell E, Elfring G, Souza M, et al. Deflazacort vs prednisone treatment for Duchenne muscular dystrophy: A meta-analysis of disease progression rates in recent multicenter clinical trials. *Muscle and Nerve*. 2020;61(1):26–35.
13. López A. E, Ramírez G. G, Iglesias G. A. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos: una muerte anunciada. *Nova*. 2004;2(2):94.
14. Resolución 00001606 del Ministerio de Salud y Protección Social del 02 de mayo de 2014.
15. Moreno LB, Romeu CR, Torrez G. Validación del método cromatográfico para estudios de estabilidad del ciprofloxacino clorhidrato 0,2 % gota ótica. *Revista Cubana de Farmacia*. 2022;55(1):1–14.
16. Borges LG. Evaluación de los métodos analíticos para el control de calidad de ampicilina y oxacilina. *Revista Cubana de Farmacia*. 2019;52(1):1–21.
17. Rodríguez DP, Orta IA, Pérez YS, López GJ. Quality defects during the marketing of pharmaceutical products and the role of regional regulatory authorities. *Revista Cubana de Farmacia*. 2021;54(3):1–16.
18. Yapar EA, Özdemirhan ME. An Overview on Pharmacopoeias in the World and Monograph Elaboration Techniques. *Univers J Pharm Res*. 2020;5(3):57–64.
19. Guevara M, Mogollón L, Iglesias A, Yupanqui H, Bermúdez A. Estimación de Vitamina D en mujeres con osteopenia y osteoporosis en Cundinamarca-Colombia, por medio de extracción en fase sólida, cromatografía líquida de alta resolución y análisis multivariado. *Nova*. 2003;1(1):72.
20. Corrêa GM, Bellé LP, Bajerski L, Borgmann SHM, Cardoso SG. Development and validation of a reversed-phase HPLC method for the determination of deflazacort in pharmaceutical dosage forms. *Chromatographia*. 2007;65(9–10):591–4.
21. European Medicines Agency. ICH Topic Q2. Validation of analytical procedures: test and methodology. *Encycl Toxicol Third Ed*. 1995;2(June 1995):1070–2.
22. Farmacopea de los Estados Unidos de América (2022). General Chapter, <1225> Validación de procedimientos farmacopeicos. USP-NF. Rockville, MD: Farmacopea de los Estados Unidos de América.
23. Bor M, Guilarte A, Guzmán L, Mendoza KMW. Validación de un método por RP-HPLC para la determinación de Tiocolchicósido en tabletas. *Afinidad*. 2018;75(581).
24. Bermúdez PhD M, Carrillo Bsc Y. Diagnóstico de Homocistinuria y Deficiencia de Adenilosuccinato Liasa a Través de Técnicas Químicas, Bioquímicas y Moleculares. *Nova*. 2005;3(3):46.
25. Waters. Empower 3 Software. 2010; 2010.
26. Inc,Thermo Fisher Scientific D. Chromeleon 7, Chromatography data system. 2009.
27. Chen Y, Xia L, Liang R, Lu Z, Li L, Huo B, et al. Advanced materials for sample preparation in recent decade. *TrAC - Trends Anal Chem*. 2019;120:115652. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.115652>
28. Fischer Scientific. Por qué la filtración de muestras y de la fase móvil es esencial para el análisis de HPLC. Thermo Fischer Scientific. 2022. Tomo 22.036. Folio 17. Inscripción 1a, C.I.F. B-84498955
29. Farmacopea de los Estados Unidos de América (2022). General Chapter, <621> Cromatografía. USP-NF. Rockville, MD: Farmacopea de los Estados Unidos de América.
30. Farias FF, Martins VAP, Yano HM, Trujillo LM, Pinto E. Forced degradation studies to identify organic impurities in pharmaceuticals: A brazilian perspective. *Rev Ciencias Farm Básica e Apl*. 2021;42:1–13.
31. Thorat SS, Gupta A. Basic Concept of Stability Profile and Stress Degradation Pathway of Pharmaceutical Formulations: A Review. *J Biol Chem Chron*. 2018;4(3):34–42.
32. Bhaskar R, Ola M, Agnihotri V, Chavan A, Girase H. Current Trend in Performance of Forced Degradation Studies for Drug Substance and Drug Product's. *J Drug Deliv Ther*. 2020;10(2-s):149–55.
33. Verbić T, Dorkó Z, Horvai G. Selectivity in analytical chemistry. *Rev Roum Chim*. 2013;58(7–8):569–75.
34. Avila J. Validación del método analítico de contenido e identificación de prednisolona sodio fosfato (base) en prednisolona 5mg/ml solución oral. [Internet]. Universidad Nacional de Trujillo; 2012. Available from: [https://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/10406/Amaya Hilario Carmen Victoria.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/10406/Amaya%20Hilario%20Carmen%20Victoria.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

35. Divyashree S, Veena MK, Channabasavaraj KP. Method Validation for Simultaneous Estimation of Prednisolone and Abiraterone Acetate by RP-HPLC. *J Chronother Drug Deliv.* 2016;7:41–9.
36. Díaz EM, San Cristóbal M, Alarcón B, Córdoba C, Legaz M. Curso de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC): Prácticas de laboratorio y cuestiones teórico-prácticas. Parte II. Práctica de laboratorio: análisis cuantitativo básico. *Reduca (Biología).* 2011;4(3):33–47.
37. Sierra N, Gómez G. Desarrollo y validación de una metodología por cromatografía líquida de alta eficiencia para la determinación simultánea de piperacilina sódica y tazobactam sódico en inyectables para uso humano. *Rev Colomb Ciencias Químico-Farmacéuticas.* 2014;43(1):5–21.
38. Krueve A, Rebane R, Kipper K, Oldekop ML, Evard H, Herodes K, et al. Tutorial review on validation of liquid chromatography-mass spectrometry methods: Part II [Internet]. Vol. 870, *Analytica Chimica Acta*. Elsevier B.V.; 2015. 8–28 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aca.2015.02.016>
39. Ruiz DJ, Afanasjeva N. Método de cuantificación enzimática con DNS para β -mananasa en soya y en un aditivo nutricional. *Cienc y Agric.* 2022;19(3):57–72.
40. European Medicines Agency. ICH Q1A (R2). Stability testing of new drug substances and drug products. 2003.
41. Cámara MS., Guerrero F, Alasino A., Caro Y., De Zan MM. Desarrollo y validación de un método analítico indicativo de estabilidad por CLAR para la evaluación de la pureza cromatográfica y la cuantificación simultánea de ibuprofeno y su compuesto relacionado 4-isobutilacetofenona en materias primas. *Rev Mex Ciencias Farm.* 2017;48(4°):59. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57956617007>
42. Waters. How do you set up the Purity Thresholds in Empower 3? [Internet]. Waters knowledge base. 2021. Available from: https://support.waters.com/KB_Inf/Empower_Breeze/WKB11215_How_do_you_set_up_the_Purity_Thresholds_in_Empower_3
43. Llinas S H. Regresión Lineal simple: Pruebas de hipótesis. Estadística básica y avanzada. Rpubs. Ed. Universidad del Norte, 2021.

Contrast between a mathematical model and the bio-reduction process of Cr(VI) by consortia of bacteria isolated from wastewater of the Pasto River

Contraste entre un modelo matemático y el proceso de biorreducción de Cr(VI) por consorcios de bacterias aisladas de agua residual del Río Pasto

Jhonatan Pinta-Melo¹, Deisy Lorena Guerrero-Ceballos², Miller Cerón Gómez³, Eduardo Ibargüen-Mondragón⁴, Pablo Fernández-Izquierdo⁵, Edith Mariela Burbano-Rosero⁶

Abstract

Introduction. The versatile metabolism of microorganisms allows biodegradation of a wide variety of contaminants; however, the increasing scale of the industry exceeds its pollutant processing capacity. Due to its high toxicity, hexavalent chromium Cr(VI) is one of the heavy metals with the greatest global dissemination and concern. There are numerous investigations focused on proposing treatments to purify the different ecosystems affected with this metal; however, knowledge about various microorganisms from the same source that could help solve this problem is restricted. **Objective.** To evaluate the efficiency in the reduction of Cr(VI) of bacterial consortia (*B. thuringiensis*, *B. amyloliquefaciens* and *Paenibacillus* sp.) in a Batch type treatment, using municipal wastewater from Río Pasto as a substrate. **Methodology.** A mathematical model was formulated that reliably predicted the behavior of the consortia, in relation to their growth and reduction percentage, the results of the simulations were compared with experimental data to select the consortium with the best Cr(VI) reduction results). Subsequently, its efficiency in the reduction of Cr(VI) was determined, using unsterilized residual river water as a substrate. **Results.** The statistical analyzes highlighted the absence of statistically significant differences in the

1. Departamento de Biología, Universidad de Nariño, Campus Universitario Torobajo, Pasto, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0347-2559>

2. Departamento de Biología, Universidad de Nariño, Campus Universitario Torobajo, Pasto, Colombia.

3. Departamento de Matemáticas y Estadística, Universidad de Nariño, Campus Universitario Torobajo, Pasto, Colombia.

4. Departamento de Matemáticas y Estadística, Universidad de Nariño, Campus Universitario Torobajo, Pasto, Colombia.

5. Departamento de Biología, Universidad de Nariño, Campus Universitario Torobajo, Pasto, Colombia.

6. Departamento de Biología, Universidad de Nariño, Campus Universitario Torobajo, Pasto, Colombia.

reduction percentages between the consortia. However, with the selected culture, a reduction percentage of 91% was presented in 156 hours. **Conclusion.** The results found in this research are promising for their application in the improvement of treatment practices for Cr(VI) bioremediation.

Keywords: Metals heavy, Chromium, bacteria, decontamination, wastewater, Batch Cell Culture. DeCS

Resumen

Introducción. El metabolismo versátil de los microorganismos permite la biodegradación de una amplia variedad de contaminantes, sin embargo, la creciente ampliación de la industria supera su capacidad de procesamiento de poluentes. El cromo hexavalente Cr(VI) debido a su alta toxicidad es uno de los metales pesados de mayor difusión y preocupación a nivel global. Existen numerosas investigaciones enfocadas en proponer tratamientos para depurar los diferentes ecosistemas afectados con este metal; no obstante, el conocimiento sobre diversos microorganismos de una misma fuente que podrían ayudar a solucionar esta problemática se ve restringido. **Objetivo.** Evaluar la eficiencia en la reducción de Cr(VI) de consorcios bacterianos (*B. thuringiensis*, *B. amyloliquefaciens* y *Paenibacillus* sp.) en un tratamiento tipo Batch, utilizando como sustrato agua residual municipal del Río Pasto. **Metodología.** Se formuló un modelo matemático que predijo de manera confiable el comportamiento de los consorcios, con relación a su crecimiento y el porcentaje de reducción, los resultados de las simulaciones fueron comparados con datos experimentales para seleccionar el consorcio con mejores resultados de reducción de Cr(VI). Posteriormente, se determinó su eficiencia en la reducción de Cr(VI), usando como sustrato agua residual del río sin esterilizar. **Resultados.** Los análisis estadísticos resaltaron la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de reducción entre los consorcios. No obstante, con el cultivo seleccionado se presentó un porcentaje de reducción de 91% en 156 horas. **Conclusión.** Los resultados encontrados en esta investigación son promisorios para su aplicación en el mejoramiento de las prácticas de tratamiento para la biorremediación de Cr(VI).

Palabras clave: Metales pesados, cromo, bacteria, descontaminación, agua residual, cultivo por lotes. DeCS

Introduction

In recent years, there is an evident interest in the evaluation of biological systems for the detoxification of effluents contaminated with Cr(VI), these offer efficient and low-cost alternatives compared to conventional technologies used for removal; one of the biological systems to highlight is bioremediation mediated by bacteria, because they present a wide functional diversity (1). There are efficient alternatives focused on the use of bacteria present in soils and water sources of environments contaminated with chromium, these organisms by adaptation have acquired mechanisms that allow them to survive in this type of media and present greater efficiency and profitability when implemented in treatment systems of effluents contaminated with toxic agents (2-6).

Chromium is found in high concentrations in most of the waste generated in industrial activities, such as: galvanizing, alloys, tanning processes, and textile dyeing (7-10). In relation to this, it has been determined that the effects of chromium for the environment and human health depend on the oxidation state, the most stable are the trivalent and hexavalent forms, although both forms are harmful, the latter is considered the most toxic; due to characteristics such as high solubility in water, high degree of oxidation and ability to cross biological membranes, causing alterations in the cellular structure, including DNA (11,12,9).

Cr in the department of Nariño, as in other regions is widely used in the leather tanning industry, a process that allows obtaining good quality leather, rational and economical production, for these reasons it is difficult for this method to lose its leadership within the microenterprises that employ it (13). Inconveniently, the waste generated in the tanning process is discharged directly and indirectly into the main water sources, permanently affecting the life forms present in the effluent, causing loss of biodiversity and a significant alteration in the ecosystem. According to the investigation of Alzate Tejada (2004), for the Rio Pasto a concentration of 59 mg L⁻¹ of total chromium was observed in the dumping points of solid and liquid waste (Barrio Pandiáco - San Juan de Pasto), also, great amount of organic matter and low oxygen concentration (14,5).

Interested in delving into this problem, the Research Groups in Microbial Biotechnology and Mathematical Biology and Applied Mathematics (GIBIMMA), together with the microbial processes laboratory of the University of Nariño, evaluated the efficiency in the reduction of Cr(VI) from three bacterial isolates identified as *B. thuringiensis* [MK561610], *B. amyloliquefaciens* [MK561611], and *Paenibacillus* sp. [MK561612], in a Batch-type treatment using water from the Pasto River as a substrate, the results indicated reduction percentages of 82%; 80% and 79%, res-

pectively (15). In relation to the research in question, it is indisputable that the results regarding the reduction of Cr(VI) are promising; however, gaps were accentuated on the hypothesis “a consortium made up of the combination of two or three of these bacterial isolates presents greater efficiency in the reduction of the metal in the effluents”. Through the execution of this work, is possible to know at a laboratory scale the efficiency that a mixed bacterial culture could have in the reduction of Cr(VI), with the expectation of developing in the future a biological strategy for the removal or reduction of Cr(VI). In addition, the formulation of a mathematical model will allow to generate predictions and adjustments on this reduction process, with the aim of contributing to the management of these pollutants and improving the safety of the environment.

Materials and methods

Viability of bacterial isolates

The source bacterial isolates for this study (*B. amyloliquefaciens*, *B. thuringiensis* and *Paenibacillus sp.*) were provided by the Microbial Biotechnology group of the University of Nariño. They were obtained from samples of water from the river near the tanneries located in the Pandiáco neighborhood (16) (Framework permit for collection for scientific research purposes Corporación-Resolution 126 of February 19, 2015).

Wild isolates were preserved in glycerol at 30% diluted in Luria Bertani (LB) broth and the vials were refrigerated at 4 °C. Additionally, the bacteria in this study are already registered in the Microbiological Collection of the University of Nariño with the Single National Registry of Collections No. 256 and are in the process of being deposited.

The isolates were made viable in test tubes with LB broth (Tryptone 10 g L⁻¹, yeast extract 5 g L⁻¹ and NaCl 10 g L⁻¹), after 24 h of incubation at 35 °C, they were propagated in petri dishes with LB agar to subsequently verify their axenic condition by Gram staining; consecutively, the cryopreservation process was carried out, following the method of conservation in glycerol at 30% (diluted in LB broth) and the vials were refrigerated at -20 °C.

Cr(VI) tolerance assay

A pilot test was carried out to confirm the tolerance to different concentrations of Cr(VI) of each of the bacteria used in the study. Cr(VI)-reducing bacteria were seeded using the spread plate technique on LB agar (Luria Bertani), immediately four discs of filter paper (Whatman type 3) impregnated with 7 µL of different concentrations of Cr(VI) were placed (1200, 1500, 2000 and 2500 mg L⁻¹) in the form of potassium dichromate (K₂Cr₂O₇), an antibiotic sensitivity disc was also deposited as a positive control

(ATM Aztreonam 30 μg). Assays were incubated for 36 hours at 35°C; Cr(VI) tolerance was established by the absence of inhibition halos around each disk. All assays were performed in triplicate.

Cross-antagonism tests

To use mixed cultures as initiators of the bioremediation process, the compatibility verification between the isolates was carried out by means of the crossed streak test. The preparation of the culture was carried out by inoculating a colony of a culture previously grown in two tubes with 10 mL of LB broth, corresponding to each microorganism, when the liquid cultures reached a turbidity equivalent to the McFarland scale 5 at a wavelength of 600 nm, the corresponding bacteria were seeded in LB agar, for which the petri dish was divided into three sections, in each of the angles *B. thuringiensis*, *B. amyloliquefaciens* and *Paenibacillus sp.*

Subsequently, at a 90° angle, the sowing of the two additional isolates was carried out, that is, in the line of *B. thuringiensis*, *B. amyloliquefaciens* was sown transversally and 1,5 cm below *Paenibacillus sp.*, in the same way we proceeded for the isolates remaining, the process was carried out in triplicate. The plates were incubated at 35°C for 24 hours, after this period, the antagonistic activity was corroborated by the presence of zones of inhibition (2).

Determination of Cr(VI) concentration

A standard curve was made in order to quantify the Cr(VI) reduction of the cultures in the treatments. From a standard solution of Cr(VI) (100 mg L⁻¹) in the form of K₂Cr₂O₇, six dilutions of concentrations between 0,1 and 1 mg L⁻¹ of Cr(VI) were prepared with deionized water. Sequentially, 5 mL of each solution were chemically analyzed using the 1,5 diphenylcarbazide colorimetric method, which consists of adding 0,25 mL of sulfuric acid (0,5M H₂SO₄), 0,25 mL of phosphoric acid (0,5M H₂PO₄) and 1 mL of 1,5 diphenylcarbazide solution dissolved in acetone, homogenized, and allowed to stand until the development of the characteristic color of the reaction was observed. The absorbance of all solutions was determined at a wavelength of 540 nm in a UV-1800 spectrophotometer (SHIMADZU ©) (15,17,5). Finally, the calibration curve that relates the chromium concentration and the absorbance was plotted using GraphPad Prism version 8.4.2 for Windows, GraphPad Software, San Diego, California USA. (Prism® Trial license 9750FB1EF35).

Proposal for the composition of the consortia

Pure cultures of each bacterial isolate were incubated at 35°C until they reached a turbidity with an approximate optical intensity of tube number five on the McFarland scale at a wavelength of 600 nm; after the in-

cubation period, they were combined in 1:1 proportion for the cultures made up of two isolates and 1:1:1 for the culture containing the three bacteria. The volume of the cultures depended on the inoculum that was used for each experimental phase (10% of the volume of the medium), (Modified from Chandar, Singh, & Yadav, 2012).

Mathematical approximation

Characteristics of the analytical method

The estimation of the behavior over time of the mixed cultures was carried out, considering the reduction of the Cr(VI) concentration and the percentage of reduction. For this, ordinary differential equations based on logistic growth, the law of mass action and Holling-type competition models were used, equations that have been used in different studies at the biological level; allowing to describe the cause-effect relationships in the evaluated systems (18-20).

Applicable parameters for growth in mixed culture and Cr(VI) reduction

The formulation of the mathematical model for bacterial growth and Cr(VI) reduction was carried out under the following considerations: The bacterial population at time t was denoted as (**B**), assuming that bacteria reproduce under logistic growth with a reproduction rate (ρ) dependent on the amount of substrate (**S**) present in the experimental unit; additionally, the effect

of intra and interspecific competition of bacteria for substrate was denoted (**ac**) and added to the growth-limiting parameters. Chromium (**C**) affects bacterial growth following the law of mass action; since the interaction between Cr and bacteria is not necessarily one-to-one, that is, several moles of Cr can interact with a bacterium; Similarly, its action depends on the rate of bacterial elimination (α) due to the concentration of Cr(VI). On the other hand, this law is associated with the rate of Cr reduction (r), since it will depend on both the Cr concentration in the medium and the bacterial population, (**kc**) represented the rate of substrate consumption. Finally, (γ) symbolized the rate of natural death.

With these considerations, the following system of ordinary differential equations was obtained:

Equation 1. Modeling of the effect of Cr on the growth of the bacterial population in the culture with three bacteria.

The suffix on B_i varies from i to k where i represents *B. thuringiensis*, j represents *B. amyloliquefaciens* and k represents *Paenibacillus sp.*

Thus, the equation for *B. thuringiensis*:

$$\frac{dB_i}{dt} = \rho_i B_i \left(1 - ac_i \frac{B_i + B_j + B_k}{S} \right) - \alpha_i C B_i + \gamma_i S B_i,$$

and for *B. amyloliquefaciens* it was:

$$\frac{dB_j}{dt} = \rho_j B_j \left(1 - ac_j \frac{B_i + B_j + B_k}{S}\right) - \alpha_j C B_j + \gamma_j S B_j,$$

Finally, the equation for *Paenibacillus* was:

$$\frac{dB_k}{dt} = \rho_k B_k \left(1 - ac_k \frac{B_i + B_j + B_k}{S}\right) - \alpha_k C B_k + \gamma_k S B_k.$$

(1)

Equation 2. Modeling of the reduction in Cr(VI) concentration by the bacterial population.

$$\frac{dC}{dt} = -C(r_i B_i + r_j B_j + r_k B_k)$$

(2)

Equation 3. Modeling of substrate consumption during the growth of the bacterial population.

$$\frac{dS}{dt} = -S(kc_i B_i + kc_j B_j + kc_k B_k)$$

(3)

The adjusted values for the mentioned kinetic parameters were estimated mathematically based on previous experimental data through growth kinetics of each bacterium in a synthetic medium (5). Finally, numerical simulations were carried out with the previously calculated parameters through the optimization of the values using the genetic algorithm method (AG1)

in the MATLAB 8.5 version R2015a for windows, The MathWorks software, Inc., Natick, Massachusetts, United States. (License: 40904757), which allowed predicting different behavior scenarios between the different bacterial cultures and the concentration of Cr.

Experimental design

Percentage reduction of Cr(VI) of the four consortia in sterile wastewater from the Pasto River

The experimental system consisted of fifteen 500 mL flasks with a working volume of 250 mL, made up of previously sterilized municipal wastewater (SMWW) from the Pasto River, the corresponding bacterial inoculum, and the supplementation of 50 mg L⁻¹ of K₂Cr₂O₇. The MWW sample was collected at the Juan 23 sewage and domestic water collector located in the Pandiaco neighborhood of the city of Pasto (N: 01°13' 55.9", W: 77°17' 25.4") between the month March and April 2019. It should be noted that, to avoid interference with the measurement methods, the water was filtered and subsequently diluted in buffered water in a 1:1 ratio. It was sterilized in an autoclave at 121 °C for 15 minutes.

We worked from a 10% bacterial inoculum that contained approximately 10⁸ bacteria per milliliter, considering the different bacterial cultures. The above procedure was standardized to 10⁸ bacteria per milliliter, at

an absorbance of 600 nm; in order to have inoculate with a similar population density before starting the process. The abiotic control treatment consisted of 250 mL of sterile municipal wastewater (SMWW). The process lasted 156 hours, during this time the temperature was kept constant at 23 °C, pH 7 and agitation 0,2 vvm.

In this instance, the following clarifications should be made: the final concentration of Cr(VI) in the medium was calculated considering that only a fraction of the molecular weight of $K_2Cr_2O_7$ corresponds to Cr(VI), therefore, it must be considered count the purity of the reagent. The conditions in which the Cr reduction process was evaluated approximate the environment in which this bioremediation process would be carried out, where the growth and, in general, the metabolism of microorganisms is limited by different factors such as temperature, pH and bioavailability of minerals and nutrients.

Operational procedure

For the determination of the Cr(VI) reduction process, samples (0,4 mL) were taken every 12 hours in triplicate, which were diluted in 25 mL of deionized water and consecutively to 5 mL of this dilution, 0,25 mL of 0,5 M H_2SO_4 , 0,25 mL of 0,5 M H_2PO_4 and 1 mL of 1,5 diphenylcarbazide, were added, the mixture was homogenized to determine the absorbance at a wavelength of 540 nm. Immediately afterwards, the

concentration of Cr(VI) and the reduction percentage were determined considering the previously standardized calibration curve and equation 4 (21).

Equation 4. Percentage reduction of Cr(VI). Ratio between the initial concentration minus the final concentration, over the initial concentration of Cr(VI).

$$\%reduction = \frac{[CrVI_{initial}] - [CrVI_{final}]}{[CrVI_{initial}]} * 100$$

(4)

The determination of bacterial biomass was carried out using the plate extension technique. Initially, 1 mL was used for the preparation of serial dilutions. Finally, 100 μ L of the 10^{-3} and 10^{-5} dilutions of the sample were seeded by spread plate in petri dishes with LB agar and incubated at 35 °C for approximately 24 hours; After this time, the colony-forming units (CFU) were counted. The report was made in CFU mL^{-1} using equation 5 (22).

Equation 5. Colony-forming units per milliliter. Relationship between the number of colonies by the dilution factor.

$$CFUmL^{-1} = Colonies\ on\ plate * dilution\ factor$$

(5)

Percentage reduction of Cr(VI) of the selected consortium in unsterilized municipal wastewater from the Pasto River (MWWs)

In the second phase of the research, PVC bioreactors with a total capacity of 12 L and a working volume of 7,4 L of unsterilized municipal wastewater (UMWW) were used, supplemented with 50 mg L⁻¹ of potassium dichromate. The water sample was collected considering the same specifications as in the previous phase, except for its sterilization. Two control treatments were implemented, biotic and abiotic control that consisted of 7,4 L of unsterilized municipal wastewater (UMWW) and sterile municipal wastewater (SMWW), respectively. In the same way, the bioreactors were operated for 156 hours, the verification processes of the reduction percentage in the treatments and the growth determination were carried out following the same operational procedures.

Statistical data analysis

All observations were carried out in triplicate ($n = 3$) to improve the analytical precision of the experiment. To confirm the variability of the data obtained and the validity of the growth results and the Cr(VI) reduction potential, a General Linear Model (GLM) was run due to the characteristics of the data obtained. All analyzes were performed with a significance level of 95% ($p < 0,05$) using STATGRAPHICS® Centurion XVIII Version 18.1.06, StatPoint Te-

chnologies software. (UDENAR Business Academic License).

Ethical considerations

This research was evaluated and approved by the Research Ethics Committee of the University of Nariño, who according to the categories established in article 11 of Resolution No. 008430 of October 4, 1993, of the Ministry of Health, classified as “No risk” to this study (Minutes No. 001 of May 15, 2018).

The microorganisms handled in the study correspond to risk type I or II. The waste generated in the development of this project was delivered to the Metropolitan Cleaning Company of Pasto (EMAS Pasto) under the agreement to provide services for the collection, transportation, treatment, and final disposal of hazardous waste (Code 5016540).

Results

Cr(VI) tolerance

The three bacterial isolates grew massively when subjected to four solutions with different concentrations of Cr(VI), *B. thuringiensis* and *Paenibacillus* sp., showed tolerance below 2000 mg L⁻¹, *B. amyloliquefaciens* presented a halo of weak inhibition from 1500 mg L⁻¹. This made it possible to con-

firm that after the cryopreservation process, the isolates maintained the ability to tolerate the metal.

Antagonism assay

The seeded plates were examined by the cross-streak method in search of zones of inhibition, which would indicate antagonism between the isolates. When observing the plates with the combinations, it was noted that they did not show antagonism; therefore, it was determined that the three isolates could be compatible with each other for the formation of effective consortia in the reduction of Cr(VI) (2).

Cr(VI) quantification

The 1,5 diphenylcarbazide colorimetric method used in this study for Cr(VI) quantification is used as a standard method due to its success in determining Cr(VI) at trace levels in tap, river, and wastewater samples

and groundwater (23). For this study, a coefficient of determination (R^2) of 0,9958 ($Abs = 0,5992 [Cr] - 0,02465$) was obtained and a detection limit of 0,09 mg L⁻¹ was reached when a sample volume of 400 µL was used.

Table 1 reports the average values of the absorbance data obtained for the standards of known concentration, as well as the coefficient of variation and the standard deviation of the data, values that support the precision and reliability of the calibration curve. The coefficient of variation indicates the homogeneity of the absorbance data obtained for each concentration, while the standard deviation allows us to observe the concentration of the data around the mean, these two values ensure the quality and reproducibility of the data. In addition, the calibration curve (see figure 1) shows good linearity, with a fit $R^2 = 0,9958$, which represents reliability of the experimental fit.

Table 1. Data used in the calibration curve.

Concentration Cr(VI) mg L ⁻¹	Absorbance (540 nm)			Arithmetic average	SD	%VC
	M1	M2	M3			
0,1	0,037	0,035	0,035	0,036	0,001	1,619
0,2	0,106	0,089	0,098	0,098	0,009	8,708
0,4	0,226	0,201	0,214	0,214	0,013	5,852
0,6	0,31	0,298	0,304	0,304	0,006	1,974
0,8	0,459	0,479	0,469	0,469	0,01	2,132
1	0,619	0,544	0,582	0,582	0,038	6,447

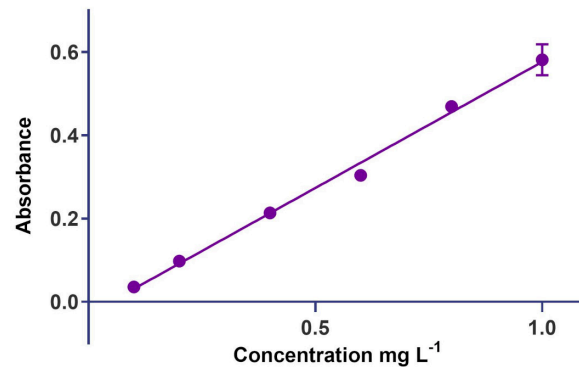


Figure 1. Calibration curve. Concentration vs. absorbance relationship by colorimetric analysis.

Mathematical approximation

Mathematical prediction of the behavior of mixed crops

Table 2 reports the values of the parameters present in the model; It should be noted that, although the values of the parameters were postulated from data on the

kinetics of growth and reduction of each of the bacterial isolates; an absolute similarity between the prediction and the experimental data of the present work cannot be expected, since these parameters were adjusted under optimal culture conditions for bacterial growth.

Table 2. Kinetic parameters obtained using the genetic algorithm.

Model parameters	<i>B. thuringiensis</i>	<i>B. amyloliquefaciens</i>	<i>Paenibacillus</i> sp.
Reproduction rate (ρ)	0,0867	0,2359	0,1354
Substrate consumption rate (kc)	8,0350e-9	1,0158e-8	1,2018e-8
Adjustment parameter–competence (ac)	6,3300e-9	4,0490e-9	9,9900e-9
Cr(VI) reduction rate (r)	1,4900e-9	2,6700e-9	1,8690e-9
Natural death rate (γ)	0,0580	0,0188	0,0040
Death rate by Cr action (α)	0,00038	0,0031	0,00068

Figures 2 to 5 show the curves resulting from the simulation process of the consortia, the growth curves are located on the right and the Cr(VI) reduction graphs on the left. For the first mixed culture made

up of *B. thuringiensis* and *Paenibacillus* sp. (Bt + Ps); based on the simulations, a reduction percentage of 24 % was observed when using this culture. In the bacterial growth curves, two growth peaks are ob-

served, they can be caused by differences in the metabolism of the bacteria, which is reflected in variations in the phases of

adaptation to the medium with Cr, dissimilar growth rates and inequality in the metabolic efficiency against Cr(VI) (Figure 2).

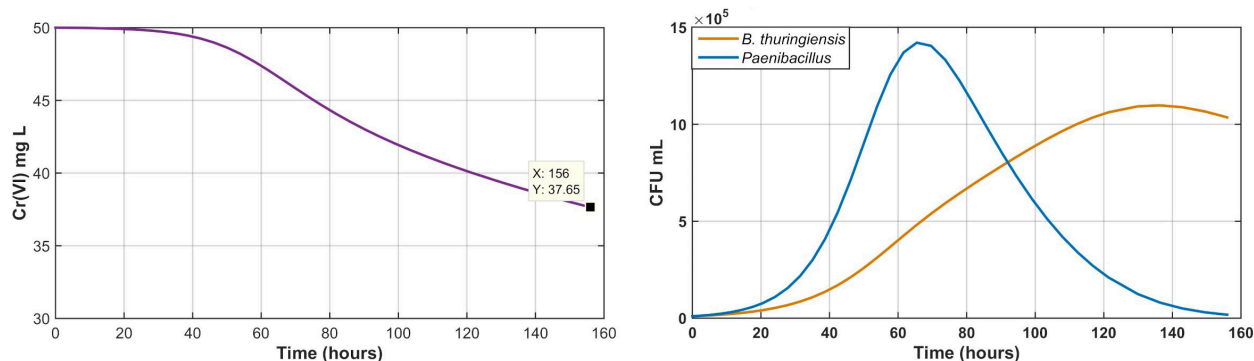


Figure 2. Prediction behavior of conformed culture by *B. thuringiensis* and *Paenibacillus* sp. (Bt + Ps), (left) Reduction of Cr(VI), (right) Bacterial growth.

Figure 3 represents the postulated reduction curve for the mixed culture made up of *B. thuringiensis* and *B. amyloliquefaciens*. (Bt + Ba), which indicates that the reduction percentage for this crop is likely to be 28%. When introducing the values of the bacteria parameters in the equations of the proposed mathematical model, right

side graph was obtained, in which a lower growth was observed for *B. thuringiensis*, almost parallel to the growth of *B. amyloliquefaciens*, with dissimilarities in the phase of cell death, since rate of cell elimination by the action of Cr seems to be lower in the case of *B. thuringiensis*.

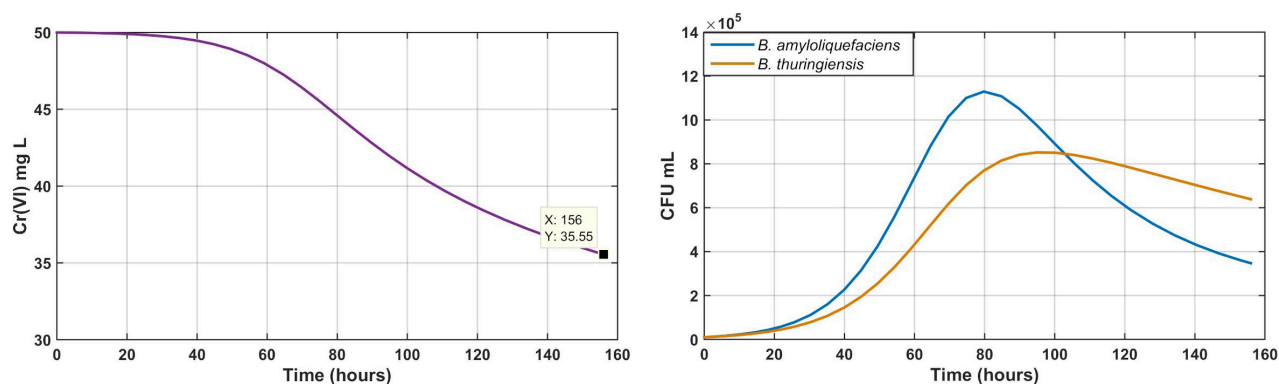


Figure 3. Prediction behavior of conformed culture by *B. thuringiensis* and *B. amyloliquefaciens*. (Bt + Ba), (left) Cr(VI) reduction, (right) Bacterial growth.

The reduction percentage for the culture composed of *B. amyloliquefaciens* and *Paenibacillus sp.*, was 32% in the period of 156 hours. Unlike the two previous models, in this case a simile of the stationary phase of the theoretical growth curves is observed, most of the reduction could be carried

out by the bacterium *B. amyloliquefaciens*; since, up to 60 hours, the percentage of reduction is around 6%, later the *Paenibacillus* bacterium begins its death phase and *B. amyloliquefaciens* increases its growth, which overlaps with the increase in the metal reduction process (see figure 4).

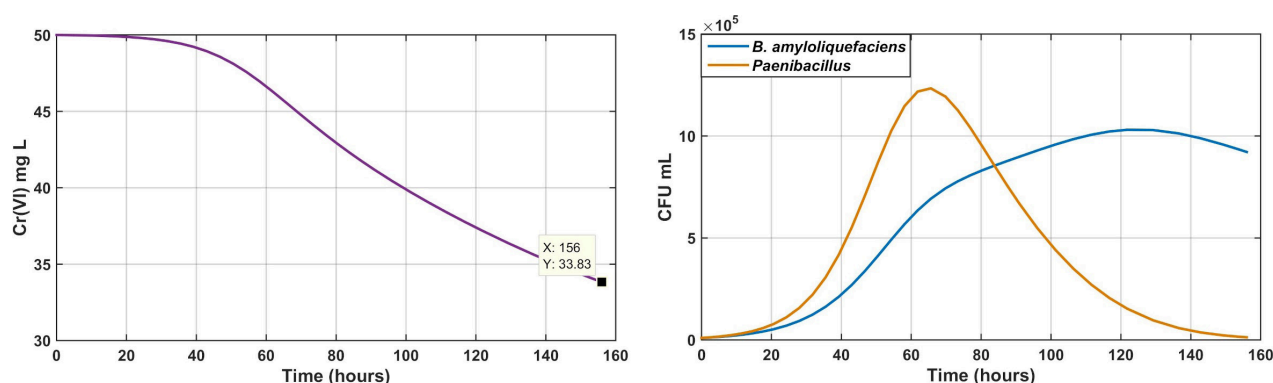


Figure 4. Prediction behavior of conformed culture by *B. amyloliquefaciens* and *Paenibacillus sp.* (Ba + Ps), (left) Cr(VI) reduction, (right) Bacterial growth.

Figure 5 indicates the result of the simulation of the mathematical modeling for the culture made up of the three bacteria *B. thuringiensis*, *B. amyloliquefaciens* and *Paenibacillus sp.*, this consortium reached a reduction percentage of 30%. The greatest reduction activity occurred in the interval from 60 to 120 hours, a period in which the bacteria *B. thuringiensis* and *B. amyloliquefaciens* seem to reach the exponential and stationary phases. On the other hand, the bacterium *Paenibacillus sp.*, presented a

similar growth curve in each of the predictions, this is probably due to the fact that, according to the data used in the estimation of the model parameters, this bacterium presented a good growth in different concentrations. of Cr (data not supplied). A similar phenomenon occurred with the bacterium *Pseudomonas putida* APRRJVITS11, which despite indicating a high tolerance to Cr (1250 ppm) showed better growth at concentrations of 100 ppm Cr(VI) (24).

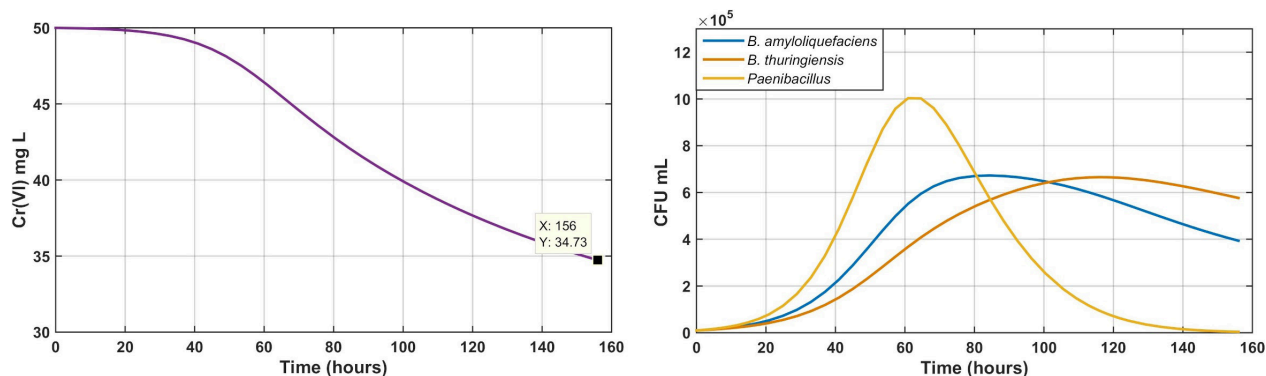


Figure 5. Prediction behavior of conformed culture by *B. thuringiensis*, *B. amyloliquefaciens* and *Paenibacillus* sp. (Bt + Ba + Ps), (left) Reduction of Cr(VI), (right) Bacterial growth.

When observing the predictions in more detail, it is possible to notice that *Paenibacillus* first develops its growth on the other two bacteria involved in the models, which would corroborate the hypothesis that the theoretically evaluated Cr concentration affects its growth to a lesser extent. The results observed in the simulations indicate that there is no major difference in the percentages of Cr(VI) reduction (24, 28, 32 and 30%) when using any of the proposed cultures, since all reached concentrations close to 35 mg L^{-1} at the end of the evaluation period.

Under the conditions of the experiment, it was possible to evaluate the effect of Cr(VI) concentration on bacterial growth and, at the same time, how it relates to Cr(VI) reduction; however, the interaction of the bacteria with another type of substrate, such as the residual water of the Pasto River, could present different perspectives to that observed in the models; therefore, it is

pertinent to carry out the selection process with the four proposed treatments.

Selection of the mixed bacterial culture with the greatest reduction potential

The growth and Cr reduction curves of the cultures made up of *Bacillus thuringiensis* (Bt), *B. amyloliquefaciens* (Ba) and *Paenibacillus* sp. (Ps); cultured in sterile municipal wastewater in the presence of Cr(VI) at a concentration of 50 mg L^{-1} are shown in figures 6A to 6D, in general there was no adaptation or latency phase in the first hours of the trial, for In this phase, bacterial growth was not significantly influenced by Cr(VI), while two peaks of exponential growth were observed, the first from 0 to 36 hours and the second during 84 to 96 hours of fermentation.

The results of the statistical analysis allowed us to observe that there is a highly significant relationship between growth and the

factors, treatment (bacterial culture) and time (p-value 0,0000). The general linear model (GLM) was significant and explained 80,4% of the variability in the data (p-value 0,0000), consequently, there is 19,6% of variation in the data that is attributed to other

factors that modify the dependent variable (growth). Using Fisher's multiple comparison test (LSD), the existence of significant differences with respect to growth and the comparison between pairs of means was graphically verified (see figure 7).

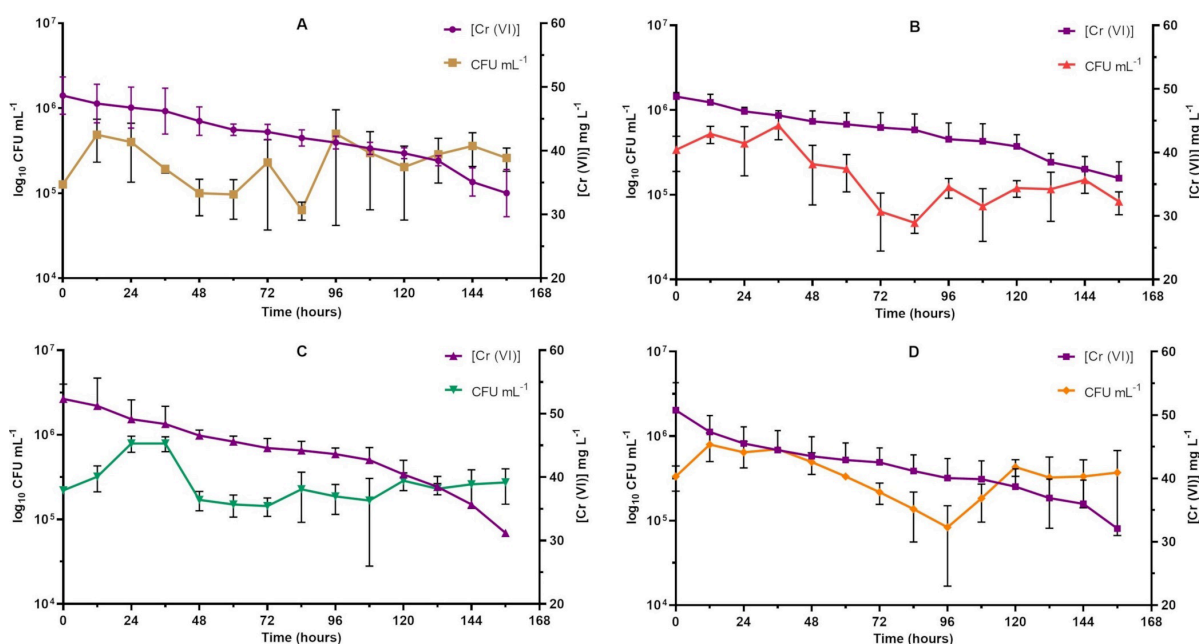


Figure 6. Evaluation of the joint action of crops and their effect on the reduction of Cr(VI) in sterile municipal wastewater. a) Growth and reduction of Cr by *B. thuringiensis* and *Paenibacillus* sp. (Bt+Ps.), b) Growth and reduction of Cr by *B. thuringiensis* and *B. amyloliquefaciens* (Bt+Ba), c) Growth and reduction of Cr by *B. amyloliquefaciens* and *Paenibacillus* sp. (Ba+Ps) and d) Growth and reduction of Cr by *B. thuringiensis*, *B. amyloliquefaciens* and *Paenibacillus* sp. (Bt+Ba+Ps).

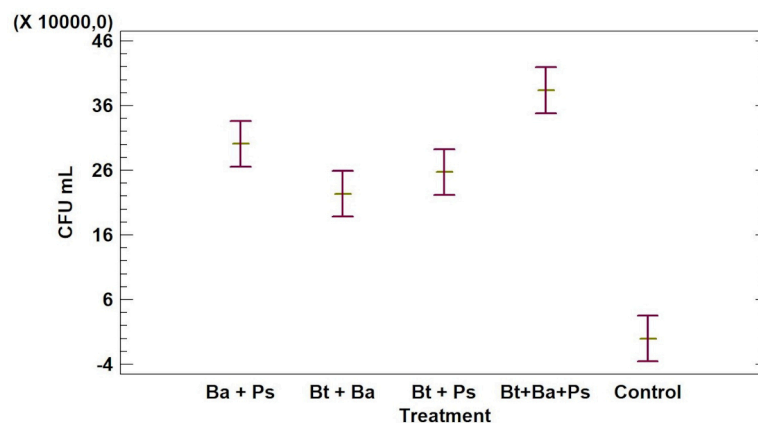


Figure 7. Fisher's multiple comparison procedure – growth phase 1, graphs that do not exceed indicate significant differences between pairs of means.

When evaluating the percentage of Cr(VI) reduction by the four mixed cultures, it was found that in sterile municipal wastewater (SMWW) supplemented with approximately 50 mg L⁻¹ of Cr(VI), the isolates presented percentages of reduction of 26, 31, 36 and 40% for Bt+Ba, Bt+Ps, Bt+Ba+Ps and Ba+Ps, correspondingly, since it was determined that there are statistically significant differences in the reduction percentages of three of the four treatments (P value 0,030 α 0,05) and considering that the other cultures are less effective in percentage in metal reduction, the Ba+Ps culture was selected to further expand the study of Cr reduction in municipal wastewater without sterilizing MWW (Phase 2) for presenting a higher reduction percentage after a fermentation period of 156 hours.

Cr reduction test in unsterilized municipal wastewater

The action of the selected culture (Ba+Ps) linked to the reduction of Cr(VI) in unsterilized municipal wastewater (UMWW) was evaluated, considering that it presented a greater potential for Cr(VI) reduction. The consortium showed a reduction of 91,5% of Cr(VI) after 156 hours with a reduction rate of 0,30 mg h⁻¹ in a medium consisting of UMWW and approximately 50 mg L⁻¹ of Cr(VI); Bacterial growth in the assay continued to increase until 72 hours, when it reached the maximum value of CFU mL⁻¹ (see figure 8). In contrast, the assay that contained SMWW without inoculum presented

an almost null reduction (3%), which indicates that possibly there are some elements in the medium that induce the reduction of Cr in a very small fraction; Studies related to Cr(VI) reduction processes mention that Fe ions present in the treated solutions can reduce Cr(VI) to Cr(III) under alkaline conditions (25).

For this study, the results of the partial physicochemical and microbiological analyzes contracted with the laboratories of the University of Nariño (report No: LAQ-R-99A-19), indicated Fe concentrations lower than 0,26 mg Fe+3 L⁻¹ in treatments, showing that this is possibly responsible for the reduction in the treatment without inoculation. Additionally, the COD and BOD ratios (>0.4) in the treatments indicate that the collected wastewater can be treated by biological processes. Otherwise, values less than 0,2 indicate that most of the load present in the water is not biodegradable, for this reason the chemical treatment would be adequate for its purification (26).

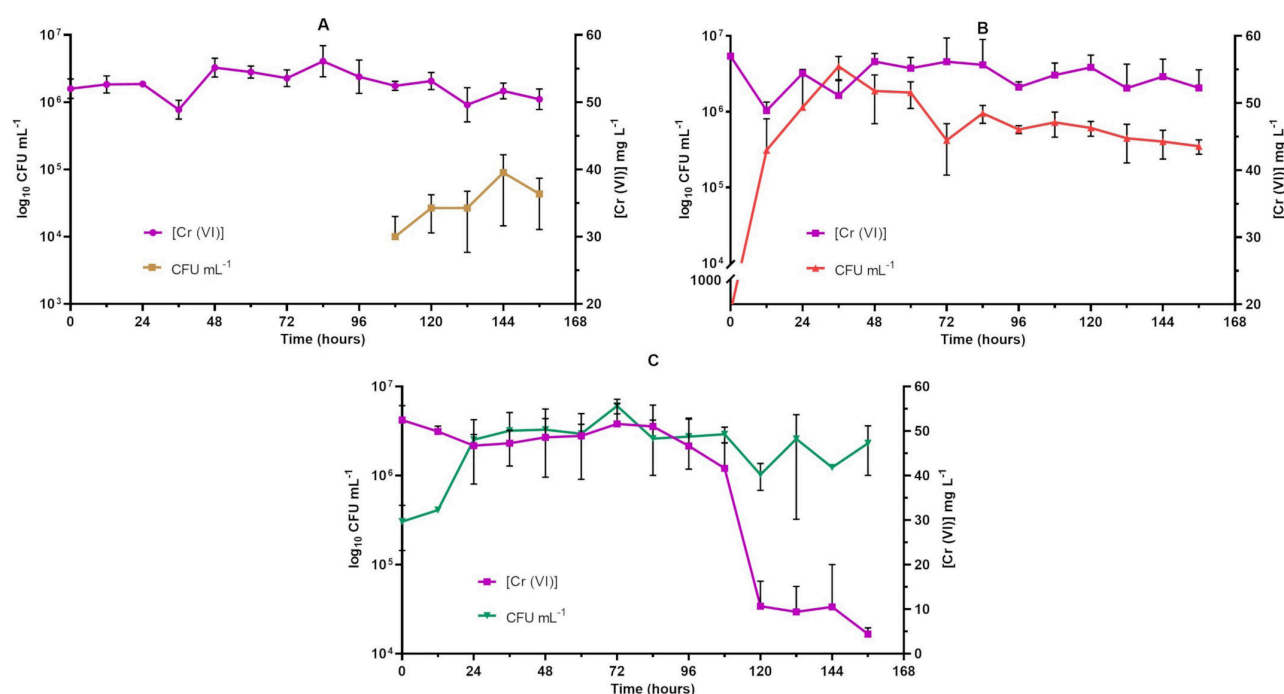


Figure 8. Evaluation of the joint action of *B. amyloliquefaciens* and *Paenibacillus sp.* (Ba+PS), in the reduction of Cr (VI) in municipal wastewater. a) Control sterile municipal wastewater (SMWW), b) Control unsterilized municipal wastewater (UMWW) and c) Municipal wastewater inoculated with Ba+Ps. Source: This study

The MLG was highly significant and explained 83% of the variability in the growth data (p-value: 0,0000); In addition, it was determined that there is a statistically significant relationship between the dependent variable (*growth*) and the independent variables (*treatment and time*). Using Fisher's least significant difference (LSD) procedure, it was verified that there are significant differences in the growth kinetics of the inoculated treatment and the controls with sterile and non-sterile residual water (see figure 9).

In the same way, it was found that there is a highly significant interaction between the reduction of Cr(VI) and the variables

treatment and time (p-value 0,0000), these two factors explained 96,7% of the variability of the data of the metal reduction. It was determined that there are statistically significant differences in the percentage reduction of the inoculated treatment compared to the controls (P value 0,0000 α 0,05); on the contrary, no differences were found regarding the reduction percentage of the control with UMWW and the control with SMWW and without inoculation (UMWW) (3 %); which indicates that the addition of the selected mixed culture was responsible for the increase in the reduction percentage.

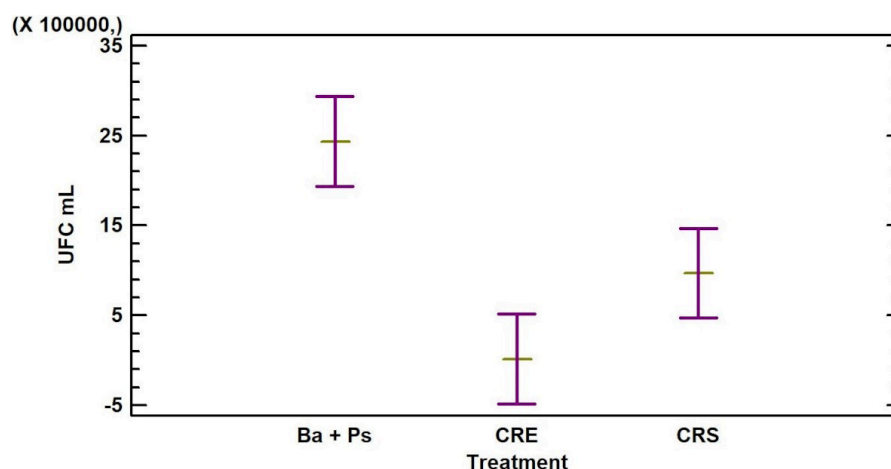


Figure 9. Fisher's multiple comparison procedure – growth phase 2, graphs that do not exceed indicate significant differences between pairs of means. Ba+Ps Municipal wastewater inoculated with Ba+Ps., SMWW Control-sterile municipal wastewater and UMWW Control-unsterilized municipal wastewater.

Discussion

Conformation of mixed cultures and their tolerance to hexavalent chromium

In accordance with the tolerance to Cr, what was reported by Banerjee, Misra, Chaudhury, & Dam, (2019), is similar to what was found in this study, they reported the isolation of *Bacillus* obtained from soil samples from an abandoned mine, which presented a high tolerance to heavy metals such as nickel, cadmium, and Cr(VI), for the latter a minimum inhibitory concentration (MIC) of 2000 mg L⁻¹ is reported (27). However, as described by Castro & Marín (2018), metal tolerance depends on several factors, from the genus to which it belongs to the conditions of the site from which it was isolated. Castro and Marin reported three bacteria, one of the *Bacillus* genus

that presented a MIC of 200 mg L⁻¹, *Pseudomonas* MIC of 2000 Cr(VI) and Halomonas >5000 mg L⁻¹ of MIC (28).

Similarly, Kafilzadeh & Saberifard (2016) isolated bacteria from river sediments, belonging to the species *Pseudomonas aeruginosa* and *Bacillus cereus* that, despite being isolated from the same source, differ in their resistance to Cr(VI), MIC of 200 and 100 mg L⁻¹ Cr(VI), respectively. Likewise, Kalsoom et al. (2021), mention that of 46 bacteria isolated from the rhizosphere soil, 100% were resistant to Ni, Pb and Zn; while only 53% showed tolerance to Cr at concentrations of 100 mg L⁻¹. Therefore, it is believed that, compared to other bacteria isolated from ecosystems contaminated with heavy metals, the bacterial isolates used in the current study have a greater resistance capacity to high concentrations of

Cr(VI) $\leq 2000 \text{ mg L}^{-1}$. Therefore, these can be effective in remediation strategies for ecosystems contaminated with Cr(VI).

Regarding the cross-streak method is a reliable and effective technique, used in detection programs for microorganisms with antagonistic activity of possible antibiotic producers, it is also used to evaluate the compatibility of bacterial strains used for the composition of consortia used as starter cultures of antibiotics. different processes. (29,2). Certainly, since there is no antagonism between these bacteria, there are other types of interactions that are possibly related to commensalism, synergism, mutualism and even a certain degree of competition. However, as can be seen later in the description of the growth of the consortia, a commensal relationship is possible where, in the early stages of the process, one of the bacteria initiates the process of transforming the medium, adapting it to the needs of the bacteria (30,31).

Evaluation of the growth and reduction of chromium by the conformed cultures in sterilized municipal wastewater

As mentioned in section 4.5, in the growth curves of the different crops, two growth peaks were observed. This phenomenon was also observed by Roestorff & Chirwa (2018), when implementing a second self-sustaining carbon source to the Cr(VI) bioremediation process with bacteria. In their study, they reported that after the cell

content is expelled into the medium due to lysis caused by Cr(VI) toxicity, the persistent bacteria are capable of generating new biomass from the metabolites released (32). On the other hand, according to Mbonambi & Chirwa (2019), the absence of the latency period in this kinetics could be associated with the environment from which the bacteria used in the present study were isolated; since to survive under conditions in which they receive periodic loads of the contaminant, they must have the ability to tolerate high concentrations of Cr(VI). Considering that untreated discharge sites are common in small tanning industries and therefore these bacteria are adapted to the presence of Cr (33,9).

In the four treatments between 48 and 120 hours, time in which the exponential and stationary growth phases are observed in the simulations, there are oscillations in the bacterial growth kinetics of the experiment; which according to Ontañón, Fernández, Agostini, & González (34) may be caused by the accumulation of Cr(III) inside the cell leading to lysis, a response that translates into the decline of bacterial density, as a response to the effect of Cr(I-II) into the cell, since during this time the scarcity of nutrients does not greatly limit growth. Therefore, the bacteria that have not yet been (34)affected by Cr concentrations continue with the process of cell division and transformation of the medium (35,34). Additionally, the variations in the

growth patterns in the kinetics of the four treatments also depend on the metabolic efficiency of each microorganism to assimilate the nutrients present in the medium (36,37).

Ontañon, Fernández, Agostini, & González (2018) reported reduction percentages close to those observed in the present study, when submitting a strain of the *Bacillus* genus isolated from the SFC 500-1 consortium, which came from a tannery effluent (34). When evaluating this isolate at a concentration of 50 mg L⁻¹ of Cr(VI) in a synthetic medium, they observed that, after more than 72 hours, the treatment reached a reduction percentage of 43%, this suggests that the treatments evaluated in this study are close to efficiencies reported by other authors; even, by not presenting optimal nutritional requirements such as those available in synthetic media. The foregoing makes these cultures and especially Ba+Ps a potential alternative for the biotreatment of effluents/wastewater, considering the ecological advantages of using wild bacteria for bioremediation.

Initially, the results of this first phase show that the bioassay with two or three of the bacterial isolates is less efficient than the individual action of these, since, as mentioned by Guerrero et al. (15), the isolates separately present percentages of 82 %; 80% and 79% for *B. thuringiensis*, *B. amyloliquefaciens*, and *Paenibacillus* sp, respectively. This coincides with the data obtained by

Mora Collazos (8), who determined that the test with two and three additional bacteria decreases the reduction percentages and increases the process time compared to individual reduction. However, when performing an additional test with the *A. hydrophila* CrMFC5 strain and its study microorganism *Bacillus* sp. G3 found an improvement in the Cr(VI) reduction efficiency, which was reflected in the reduction percentage and time (100% at 32 hours); therefore, the hypothesis of obtaining better reduction percentages with the association of other microorganisms present in the wastewater cannot be ruled out.

Evaluation of the growth and reduction of chromium by B. amyloliquefaciens y Paenibacillus in unsterilized municipal wastewater

In accordance with the results of section 4.6, it is suggested that the Ba + Ps crop supplement in the treatment could be a suitable biological system to improve the biotreatment of effluents/wastewater contaminated with Cr(VI), because in general, most of the methods traditional remediation are unfeasible at concentrations below 100 mg L⁻¹ Cr(VI) (38,37). Currently, different microorganisms are reported, especially “indigenous” bacterial species, with high resistance and reduction of Cr(VI); however, most evaluate these percentages under optimal conditions, pH, temperature, carbon source, agitation, aeration, etc. (39,40,3), implying to increa-

se in a certain way additional costs to the treatment processes.

In the present study, the process of Cr(VI) reduction was evaluated by simulating environmental conditions, considering that the mechanism of resistance and reduction of Cr(VI) is dependent on these factors and therefore, the strains used in bioremediation processes on a larger scale, they should be able to reach high percentages of reduction under unfavorable conditions for their growth. In this sense, as can be seen in figure 8C, the initial reducing activity is lower in the interval from 0 to 72 hours, and subsequently rises until Cr(VI) is reduced by 91%. This phenomenon may possibly be due to the different distributions of growth among the bacteria and even due to the action of other types of contaminants present in the water that could interfere in the reduction processes, causing the bioremediation of Cr to be limited in the first hours (41,8,11).

In figures 8A and 8B, fluctuations in the amount of Cr(VI) are observed during the evaluated time, this can be attributed to the portion of Cr adsorbed by the cells due to biosorption or the formation of precipitated organometallic complexes with Cr(VI). It is important to highlight that the presence of these Cr(VI) complexes in the media does not contribute to the spectrophotometric readings [Cr(VI)], since these measurement techniques involve the analysis of supernatants that quantify only soluble Cr

(38). On the other hand, despite the generation of contamination in the final stages of the process in the abiotic control (SMW), no reducing activity was observed by these microorganisms, the concentration of Cr did not decrease from 49,6 mg L⁻¹, which implies and reiterates that the tolerance to Cr(VI) is independent of the reduction capacity (11,27,42).

Conclusions

The predictive mathematical models executed in the first phase of the study allowed an assertive approach to the dynamics of Cr(VI) reduction due to the joint action of the three bacterial isolates used in the study, which in addition to the results of the second phase is confirmed for this study, that the joint action of several microorganisms does not necessarily grant greater efficiencies in the reduction process.

The consortium formed by the bacteria *B. amyloliquefaciens* and *Paenibacillus* sp., is capable of carrying out the effective reduction of Cr(VI) in bioreactors with wastewater from the sterile Pasto River, therefore, it can be used as a potential agent for effective bioremediation from sites contaminated with heavy metals.

Under unfavorable fermentation conditions for its growth, the Ba + Ps culture made up of *B. amyloliquefaciens* and *Paenibacillus* sp., was able to reduce 91% of Cr(VI) from

an initial concentration of 50 mg L⁻¹ in a treatment with unsterilized municipal wastewater from the Pasto River.

In order to continue scaling up the bioremediation process, it is necessary to investigate the possibility of designing bioproducts from these isolates that allow their application in water treatment technologies that contribute to mitigating the effect of contaminated effluents on the ecosystems.

Consequently, it is recommended to investigate what genetic determinants bacteria *B. thuringiensis*, *B. amyloliquefaciens* and *Paenibacillus sp.* present, which allow them to tolerate or reduce the concentration of Cr(VI) in the medium.

Funding: This study was sponsored by the Vice-Rectorcy for Research, Postgraduate Studies and International Affairs (VIPRI), now Vice-Rectorcy for Research and Social Interaction (VIIS) of the University of Nariño.

Acknowledgements: The authors express their gratitude to the technical personnel of laboratories of the University of Nariño, to the Vice-Rectorcy for Research and Social Interaction (VIIS) of the University of Nariño for the financial resources granted for the execution of the research, and to the initiative ‘Strengthening regional capacities in research, technological development and innovation in the Department of Nariño’ of the CTel Fund of the General System of Royalties run by the CEIBA Foundation in

agreement with the Office of the Governor of Nariño. The support and collaboration from the Microbial Biotechnology research groups and research in Mathematical Biology and Applied Mathematics – GIBIMMA at the University of Nariño are also appreciated.

Conflict of interest: The authors declare that no have affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript. The authors declare that this work does not present any conflict of interest.

Data Availability: The data used to support this study are available from the corresponding author upon request.

References

1. Corrales L, Sánchez L, Sánchez Cortes P, Sánchez León A, Sánchez Quintero V, Zárate D. Estudio piloto de aislamiento y fenotipificación de bacterias que participan en los procesos de biolixiviación, en las zonas mineras del Departamento de Boyacá. NOVA. 2006; 4(5).
2. Sarkar P, Chourasia R. Bioconversion of organic solid wastes into biofortified compost using a microbial consortium. International Journal of Recycling of Organic Waste in Agriculture. 2017; 6(4): p. 321 - 334.
3. Huang H, Zhao Y, Xu Z, Ding Y, Zhou X, Dong M. A high Mn(II)-tolerance strain, *Bacillus thuringiensis* HM7, isolated from manganese ore and its biosorption characteristics. PeerJ - Journal of Life and Environmental Sciences. 2020; 8(2020): p. 1 - 24.
4. Kalsoom W, Batool A, Din G, DIn SU, Jamil J, Hasan F, et al. Isolation and screening of chromium resistant bacteria from industrial waste for bioremediation purposes. Brazilian Journal of Biology. 2021; 83(2021).

5. Pinta-Melo J, Guerrero-Ceballos L, Ibarguen-Mondragón E, Fernández-Izquierdo P, Gómez Arrieta JD, Burbano-Rosero EM. Tolerance and reduction of Cr(VI) by *Bacillus amyloliquefaciens*, *B. thuringiensis* and *Paenibacillus* sp., isolated from Pasto River. *Latin American Journal of Development*. 2022; 4(1): p. 272–297.
6. Soto C, Gutiérrez S, Rey-León A, González-Rojas E. Biotransformación de metales pesados presentes en lodos ribereños de los ríos Bogotá y Tunjuelo. *NOVA*. 2010; 8(14).
7. Góngora E, Cadena CD, Dussán J. Toxic metals and associated sporulated bacteria on Andean hummingbird feathers. *Environmental Science and Pollution Research*. 2016; 23(22): p. 22968 - 22979.
8. Mora Collazos A. *Bacillus* sp. G3 un microorganismo promisorio en la biorremediación de aguas industriales contaminadas con cromo hexavalente. *Nova scientia*. 2016; 8(17): p. 361 - 378.
9. Sharma P, Singh SP, Parakh SK, Tong YW. Health hazards of hexavalent chromium (Cr (VI)) and its microbial reduction. *Bioengineered*. 2022; 13(3): p. 4923 - 4938.
10. Vásquez Perea Y, Villamil Poveda J, Sánchez Leal L, Lancheros Díaz A. Evaluación de un sistema de medio fijo como soporte para una película microbiana capaz de reducir Cr (VI) de lodos residuales de curtiembres. *NOVA*. 2014; 12(21).
11. Bharagava RN, Mishra S. Hexavalent chromium reduction potential of *Cellulosimicrobium* sp. isolated from common effluent treatment plant of tannery industries. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2018; 147: p. 102 - 109.
12. Maldaner J, Steffen GP, Missio EL, Saldanha CW, de Moraes RM, Nicoloso FT. Tolerance of *Trichoderma* isolates to increasing concentrations of heavy metals. *International Journal of Environmental Studies*. 2021; 78(2): p. 185 - 197.
13. Martínez Buitrago SY, Romero Coca JA. Revisión del estado actual de la industria de las curtiembres en sus procesos y productos: Un análisis de su competitividad. *Revista Facultad De Ciencias Económicas*. 2017; 26(1): p. 113 -124.
14. Alzate Tejada AM. Anexo1. En Diagnóstico ambiental del sector curtiembre en Colombia: Proyecto de gestión ambiental en la industria de curtiembre. Colombia: Centro Nacional de Producción más limpia y Tecnologías Ambientales.; 2004. p. 7-9.
15. Guerrero Ceballos , Pinta Melo , Fernandez Izquierdo P, Ibarguen Mondragón E, Hidalgo Bonilla P, Burbano Rosero E. Eficiencia en la reducción de cromo por una bacteria silvestre en un tratamiento tipo batch utilizando como sustrato agua residual del municipio de Pasto, Colombia. *Universidad y salud*. 2017; 19(1): p. 102-115.
16. Otero ID. Remoción de la materia orgánica de las aguas residuales vertidas al Río Pasto con bacterias productoras de polihidroxialcanoatos. Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de Biólogo. Pasto: Universidad de Nariño, Colombia.
17. Lace A, Ryan D, Bowkett M, Cleary J. Chromium monitoring in water by colorimetry using optimised 1,5-diphenylcarbazide method. *Environmental Research and Public Health*. 2019; 16(10): p. 1803.
18. Murray JD. *Mathematical Biology I: An Introduction*; 2003.
19. Trinidad Bello A. Modelos de crecimiento en biología, su significado biológico y selección del modelo por su ajuste. Iztapalapa - México:, División de Ciencias Básicas e Ingenierías.
20. Xu X, Zarecki R, Medina S, Ofaim S, Liu X, Chen C, et al. Modelling microbial communities from atrazine contaminated soils promotes the development of biostimulation solutions. *The ISME Multidisciplinary Journal of Microbial Ecology*. 2019; 13(2019): p. 494 - 508.
21. American Public Health; Association, American Water Works; Federation, Water Environment. Chromium 117A Hexavalente chromium. En Health AP, Association AWW, Federation WE. *Standards Methods for the examination of water and wastewater*.; 1999. p. 271.
22. Niño Camacho L, Torres Sáenz R. Implementación de diferentes técnicas analíticas para la determinación de biomasa bacteriana de cepas de *Pseudomonas putida* biodegradadoras de fenol. *Revista ION*. 2010; 23(1): p. 41 - 46.
23. Sereshti H, Vasheghani Farahani M, Baghdadi M. Trace determination of chromium (VI) in environmental water samples using innovative thermally reduced graphene (TRG) modified SiO₂ adsorbent for solid phase extraction and UV–vis spectrophotometry. *Talanta*. 2016; 146: p. 662 - 669.
24. Rinaldo J, Anand Prem R. Bioreactor level optimization of chromium(VI) reduction through *Pseudomonas putida*

- APRRJVITS11 and sustainable remediation of pathogenic DNA in wate. Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences. 2022; 11(2022): p. 1 - 8.
25. Arroyo Núñez MG. Tratamiento de disoluciones que contienen cromo hexavalente mediante electrocoagulación con ánodos de hierro. Tesis doctoral para optar al grado de Doctor en Ingeniería química y Nuclear. València.
 26. López Vázquez CM, Buitrón Méndez G, Garcia HA, Cervantes Carrillo FJ. Tratamiento biológico de aguas residuales: Principios, modelación y diseño: IWA Publishing; 2017.
 27. Banerjee S, Misra A, Chaudhury S, Dam B. A Bacillus strain TCL isolated from Jharia coalmine with remarkable stress responses, chromium reduction capability and bioremediation potential. Journal of hazardous materials. 2019;; p. 215 - 223.
 28. Castro Echavez FL, Marín Leal JC. Comparación de la ecotoxicidad por metales pesados sobre bacterias heterótrofas de dos sitios contrastados del lago de maracaibo (Venezuela). Revista Facultad De Ciencias Básicas. 2018; 1(1): p. 9 - 17.
 29. Hossain N, Rahman M. Antagonistic activity of antibiotic producing Streptomyces sp. against fish and human pathogenic bacteria. Brazilian Archives of Biology and Technology. 2014; 57(2): p. 233 - 237.
 30. Atlas RM, Bartha R. Capitulo 3: Interacciones entre poblaciones microbianas. En Ecología microbiana y microbiología ambiental. Madrid: Pearson-Addison Wesley; 2002. p. 64 - 81.
 31. Ginovart M, Tutusaus A, Mas MT. Agent-based modeling: microbial cannibalism. Modelling in Science Education and Learning. 2019; 12(2): p. 5 - 46.
 32. Roestorff MM, Chirwa EM. Comparison of the performance of Chlorococcum ellipsoideum and Tetrademus obliquus as a carbon source for reduction of Cr (VI) with bacteria. Chemical Engineering Transactions. 2018; 70(2018): p. 463 - 468.
 33. Mbonambi NC, Chirwa EM. Biological remediation of chromium (VI) in aquifer media columns. Chemical Engineering Transactions. 2019; 76(2019): p. 1333 - 1338.
 34. Ontañón OM, Fernandez M, Agostini E, González PS. Identification of the main mechanisms involved in the tolerance and bioremediation of Cr(VI) by Bacillus sp. SFC 500-1E. Environmental Science and Pollution Research. 2018; 25(16): p. 16111 – 16120.
 35. Dong G, Wang Y, Gong L, Wang M, Wang H, He N, et al. Formation of soluble Cr(III) end-products and nanoparticles during Cr(VI) reduction by Bacillus cereus strain XMCr-6. Biochemical Engineering Journal. 2013; 70(2013): p. 166 - 172.
 36. Kafilzadeh F, Saberifard S. Isolation and identification of chromium (VI)-resistant bacteria from Soltan Abad river sediments (Shiraz-Iran). Jundishapur Journal of Health Sciences. 2016; 8(1): p. 41 - 47.
 37. Rahman Z, Thomas L. Chemical-assisted microbially mediated chromium (Cr) (VI) reduction under the influence of various electron donors, redox mediators, and other additives: An outlook on enhanced Cr(VI) removal. Frontiers in Microbiology. 2021; 11(2021): p. 3503.
 38. Narayani M, Vidya Shetty K. Reduction of hexavalent chromium by a novel Ochrobactrum sp.—microbial characteristics and reduction kinetics. Journal of Basic Microbiology. 2014; 54(4): p. 296 - 305.
 39. Mohapatra RK, Parhi PK, Thatoi H, Panda CR. Bioreduction of hexavalent chromium by Exiguobacterium indicum strain MW1 isolated from marine water of Paradip Port, Odisha, India. Chemistry and Ecology. 2017; 33(2): p. 114 - 130.
 40. Elahi A, Rehman A. Multiple metal resistance and Cr6+ reduction by bacterium, Staphylococcus sciuri A-HS1, isolated from untreated tannery effluent. Journal of King Saud University-Science. 2019; 31(4): p. 1005 - 1013.
 41. Sandana Mala JG, Sujatha D, Rose C. Inducible chromate reductase exhibiting extracellular activity in Bacillus methylotrophicus for chromium bioremediation. Microbiological Research. 2015; 170(2015): p. 235 - 241.
 42. Vélez JA, Quiroz LF, Ruiz OS, Montoya OI, Turrión MB, Ordúz S. Hexavalent chromium-reducing bacteria on biosolids from the San Fernando wastewater treatment plant in Medellín (Colombia). Revista Colombiana de Biotecnología. 2021; 23(1): p. 32 - 45.

Efecto de las bebidas pigmentantes sobre materiales restaurativos directos del sector posterior

Effect of pigmenting drinks on direct posterior sector restorative materials

Cristian Camilo Morales-Lastre¹, Midian Clara Castillo-Pedraza², Jorge Homero Wilches-Visbal³

Resumen

Un material restaurativo ideal sería capaz de adherirse al tejido dentario remaneciente y reproducir características naturales del diente como translucidez, color y dureza. El mercado odontológico ofrece materiales restaurativos como las Resinas compuestas, las Bulk Fill, Ionómero de vidrio y Cention-N. Estos brindan varias ventajas en el campo estético, sin embargo, sigue siendo un desafío evitar los efectos decolorantes que pueden causar ciertas bebidas pigmentantes de uso común. Por tanto, la finalidad de esta revisión fue describir los efectos producidos por bebidas pigmentantes como té, café y coca cola, sobre la estabilidad del color de algunos materiales restaurativos para el sector posterior, a fin de determinar cuál de ellos es la mejor opción estética para rehabilitar ese sector. Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica, supeditada a los últimos 5 años (2017 – 2021), en bases de datos como Pubmed, ResearchGate, Web of science, ScienceDirect, Scielo, EBSCO, Semantic Scholar y Medigraphyc, utilizando como descriptores las palabras Cention-N, alkasite, resina compuesta, ionómero de vidrio, resina bulk-fill, estabilidad de color, propiedades físicas, bebidas, café, té, coca cola, combinadas con operadores booleanos AND y OR. Se obtuvo un total de 133 artículos publicados, de los cuales fueron seleccionados 17 por ofrecer información pertinente para el propósito de esta revisión. Los resultados mostraron que los cambios en la estabilidad de color, independientemente del material res-

1. Estudiante de Odontología. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia.

Correo electrónico: cristianmoralesci@unimagdalena.edu.co

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9837-6361>

CvLAC: https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0002073313.

2. Odontóloga, Especialista en Estadística Aplicada, Doctora en Odontología. Docente de Prótesis y Seminario Taller III (Redacción Científica). Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia.

Correo electrónico: mcastillo@unimagdalena.edu.co

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3170-3959>

CvLAC: https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001400490

3. Ingeniero Físico, Especialista en Estadística Aplicada, Doctor en Física Aplicada a la Medicina y Biología. Docente de Biofísica y Seminario Taller III (Redacción Científica). Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia.

Correo electrónico: jwilches@unimagdalena.edu.co

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3649-5079>

CvLAC: https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001385203

taurativo, aparecen después de 7 días de inmersión. De acuerdo con la literatura revisada, se concluye que el té es la solución más pigmentante, seguida del café y la coca cola, al compararlos en varios días de inmersión. Por otra parte, el Cention N es el material con el mayor potencial de decoloración.

Palabras claves: materiales dentales, cementos de resina, bebidas, estabilizantes de color.

Abstract

An ideal restorative material would be able to adhere to the remaining dental tissue and reproduce natural characteristics of the tooth such as translucency, color, and hardness. The dental market offers restorative materials such as Composite Resins, Bulk Fill, Glass Ionomer and Cention-N. These provide several advantages in the aesthetic field, however, it remains a challenge to avoid the bleaching effects that certain commonly used pigmenting drinks can cause. Therefore, the purpose of this review was to describe the effects produced by pigmenting beverages such as tea, coffee, and coca cola, on the color stability of some restorative materials for the posterior sector, in order to determine which of them is the best aesthetic option to rehabilitate this sector. For this, a bibliographic search was carried out, subject to the last 5 years (2017 – 2021), in databases such as Pubmed, ResearchGate, Web of science, ScienceDirect, Scielo, EBSCO, Semantic Scholar and Medigraphic, using as descriptors the words Cention-N, alkasite, composite resin, glass ionomer, bulk-fill resin, color stability, physical properties, beverages, coffee, tea, coca cola, combined with Boolean operators AND and OR. A total of 133 published articles were obtained, of which 17 were selected for providing information relevant to the purpose of this review. The results showed that changes in color stability, regardless of restorative material, appear after 7 days of immersion. According to the literature reviewed, tea is concluded to be the most pigmenting solution, followed by coffee and coca cola. On the other hand, Cention N is the material with the greatest potential for discoloration.

Keywords: dental materials, resin cements, beverages, color stabilizing agents.

Introducción

En los últimos años, se ha presentado un aumento en la utilización de nuevos materiales restaurativos semejantes al color dental. La mejora en las propiedades, así como la percepción de los pacientes sobre estos, son factores para tener en cuenta en la elección de la futura restauración (1,2). El sector anterior es de vital importancia en lo referente a la estética del rostro. A pesar de ello, no se puede obviar al sector posterior ya que desempeña un rol en la función, pero también en la estética dental (3).

Un material restaurativo ideal sería uno capaz de adherirse al tejido dentario remanente y reproducir características naturales del diente como translucidez, color y dureza. Además, debería ser bioactivo y prevenir la aparición de nuevas lesiones agresoras que pongan en peligro la estabilidad de la restauración y la biología del diente (4). La resina compuesta es frecuentemente utilizada para restaurar el sector posterior. Esta se asemeja al color natural del diente y, de ser aplicada adecuadamente junto con los sistemas adhesivos, ofrece resultados duraderos (5,6). Sin embargo, como presenta contracción durante la polimerización, pueden generarse microfiltraciones marginales en la interfaz diente – restauración, que, de no ser subsanadas, puede llevar a caries y, consecuentemente, a la pérdida de la restauración (7). Otro material empleado es el ionómero de vidrio, considerado como

“dentina artificial” debido a su compatibilidad biológica, adhesión específica, rigidez, poca solubilidad y liberación de fluoruros que proporciona una remineralización de la dentina afectada e inhibe el crecimiento bacteriano (8).

Recientemente se han introducido al mercado nuevas opciones restaurativas que ofrecen excelentes propiedades, entre ellas: las resinas *Bulk Fill* y el Cention-N. Las Bulk Fill se caracterizan por su funcionalidad estética una vez que presenta una buena adaptación en dentina y/o esmalte. También ofrece mayor translucidez, lisura y resistencia al desgaste (9,10). Por su parte, el Cention-N es indicado para restaurar parcialmente la estructura dentaria y, por ser anticariogénico (libera iones de fluoruro y calcio) favorece la remineralización del esmalte y protege al complejo diente – restauración (11). Pese a estas ventajas, en lo que a la estética respecta, la tinción sigue siendo un desafío para materiales de reciente aplicación como los mencionados (1).

El consumo frecuente de bebidas como el café, el té verde o las carbonatadas, puede afectar la calidad y la estética de las restauraciones. De hecho, varios estudios (12–14) Filtek Z550 han asociado cambios en el color de la superficie de la restauración con dicho consumo. El efecto de las bebidas sobre el color depende de las características intrínsecas del material de restauración, es decir, de su composición química (12–14) Filtek Z550.

Por tanto, la finalidad de esta revisión es describir los efectos producidos por las bebidas pigmentantes sobre la estabilidad del color de materiales restaurativos como las resinas compuestas, resinas bulk fill, ionómero de vidrio y Cention-N, a fin de determinar cuál de estos es la mejor opción para rehabilitar el sector posterior.

Metodología

Se realizó una búsqueda de literatura científica en las siguientes bases de datos: Pubmed, ResearchGate, Web of science, Scien-

ceDirect, Scielo, EBSCO, Semantic Scholar y Medigraphyc durante el mes de abril de 2022, utilizando los siguientes descriptores (en inglés y español): Cention-N, alkasite, resina compuesta, ionómero de vidrio, resina bulk-fill, estabilidad de color, propiedades físicas, bebidas, café, té, coca cola. Para la búsqueda, se hizo uso de los operadores booleanos AND y OR para unir los descriptores mencionados (Tabla 1).

Tabla 1. Estrategias de búsqueda de literatura científica.

Estrategias de búsqueda (inglés)	<ul style="list-style-type: none"> • (Cention N OR alkasite) AND (color stability OR physical properties) AND (beverages) AND (coffee OR tea OR coca cola) • (Composite resin) AND (color stability OR physical properties) AND (beverages) AND (coffee OR tea OR coca cola) • (Bulk fill resin) AND (color stability OR physical properties) AND (beverages) AND (coffee OR tea OR coca cola) • (Glass ionomer) AND (color stability OR physical properties) AND (beverages) AND (coffee OR tea OR coca cola)
Estrategia de búsqueda (español)	<ul style="list-style-type: none"> • (Cention N OR alkasite) AND (estabilidad del color OR propiedades físicas) AND (bebidas) Y (café OR té OR coca cola) • (Resina compuesta) AND (estabilidad del color OR propiedades físicas) Y (bebidas) AND (café OR té OR coca-cola) • (Resina bulk fill) AND (estabilidad del color OR propiedades físicas) AND (bebidas) AND (café OR té OR coca-cola) • (Ionómero de vidrio) AND (estabilidad del color OR propiedades físicas) AND (bebidas) AND (café OR té OR coca-cola)

Se incluyeron únicamente artículos completos y de revisión publicados en los últimos 5 años (2017-2022). Con esto, se recabará sobre la información más actual que permita resolver los objetivos de este trabajo.

Resultados y discusión

Se obtuvieron un total de 133 artículos de los cuales fueron seleccionados 17 por ofrecer información pertinente para el propósi-

to de esta revisión. De los 17 seleccionados, 6 se encontraron en Pubmed, 3 en ResearchGate, 2 en Web of science, 1 en ScienceDirect, 1 en EBSCO y 4 en Semantic Scholar. Las bases de datos Medigraphyc y Scielo no arrojaron resultados relacionados al objetivo de esta revisión.

Principio físico y métodos de medición del color

El color es un fenómeno fisicoquímico que ocurre en el ojo humano debido a la captación de longitudes de onda en la zona visible del espectro electromagnético (luz) y perci-

bido, en el cerebro, como una experiencia sensorial que permite diferenciar objetos con mayor precisión (15,16). El color puede deberse a una mezcla de rayos luminosos de diferentes longitudes de onda o a una banda de longitudes de onda muy estrecha (color puro o monocromático) (17). Así, el color es producto de fenómenos de absorción y reflexión. Si un objeto absorbiere todas las longitudes de onda que inciden se diría negro; si todas se reflejan, parecería blanco. Los demás colores vendrían de la reflexión de un cierto rango de longitudes de onda (Fig. 1).

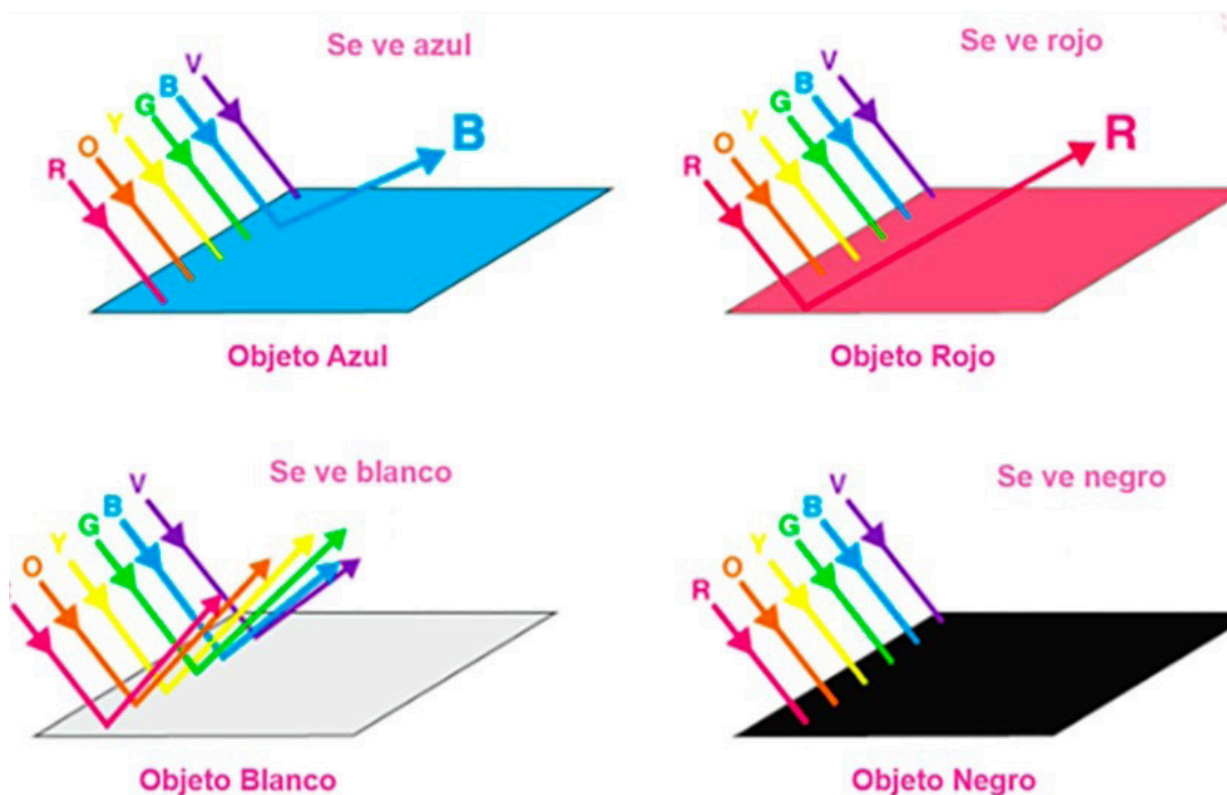


Figura 1. Principio básico de la formación del color: el color percibido es el de la longitud de onda que alcanza al ojo. Modificada de Byjus (2022) (18).

Contrario a lo que se cree, el color no es un atributo exclusivo del objeto o de la forma en que se refleja la luz en este, sino que también envuelve una experiencia subjetiva que depende de la respuesta del cerebro al estímulo luminoso. Por tanto, en la percepción del color están involucrados la fuente luminosa, el objeto y el observador. Básicamente, el proceso de percepción cromática es: i) la luz emitida por una fuente luminosa se refleja en la superficie de un objeto; ii) la luz reflejada alcanza el ojo del observador, donde células especializadas transducen la energía luminosa en energía eléctrica (impulso nervioso) y iii) el impulso nervioso es interpretado por el sujeto a través del cerebro (19–21).

El color posee 3 dimensiones o parámetros que lo caracterizan (del mismo modo que al volumen lo caracterizan el largo, el ancho y el alto) (22,23):

- **Matiz, Hue o Tonalidad:** se refiere a la longitud de onda dominante en los rayos luminosos que atraviesan el ojo. Los matices serían azul, verde, amarillo, rojo, etc (16,24,25). (Fig. 2)
- **Valor o Valué:** es el grado de brillo (oscuridad o luminosidad) de un color en el espectro del color, relacionándose a la opacidad y la translucidez de un objeto, respectivamente. Entre más valor tenga el objeto, más opaco y blanquecino se observará, por el contrario, si este tiene menos valor, entonces se observará más translucido y grisáceo (22,24–26). (Fig. 2)
- **Chroma o Intensidad:** es la saturación del color. Actúa como la cualidad que permite distinguir un color fuerte (intenso) de uno débil (ténue) (22,24,25). (Fig. 2)

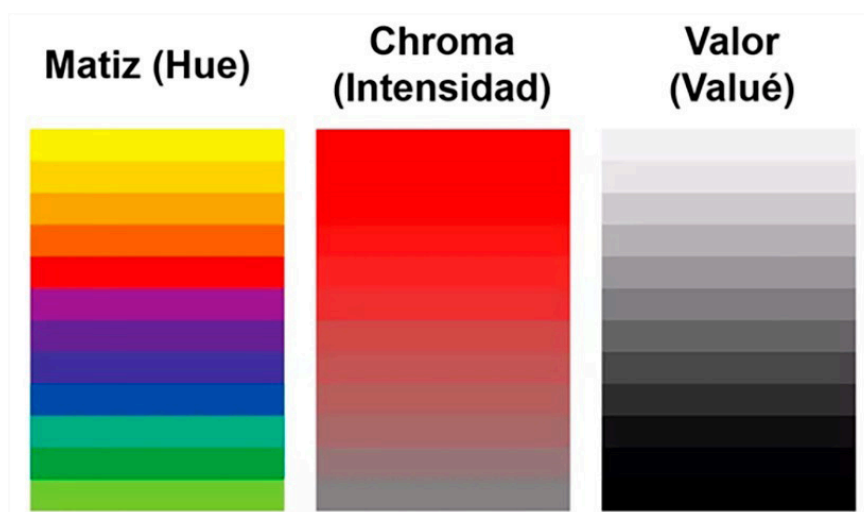


Figura 2. Dimensiones del color. Tomada y modificada de Raybould (2022) (27).

En odontología estética, el color es una propiedad física que representa una evaluación subjetiva de la percepción visual de las propiedades individuales de las capas de un órgano dentario por tener, cada capa, características físicas y ópticas como la tonalidad, intensidad, valor, que deben tenerse en cuenta en la práctica clínica. Por tal motivo, el color es uno de los parámetros de mayor peso en las restauraciones dentales, puesto que su principal objetivo es reproducir la apariencia natural de los órganos dentarios (19,24,28). En la actualidad, existen materiales restaurativos que se proponen imitar la estética natural de un órgano dentario. La selección del material a utilizar dependerá de una correcta identificación y medición del color del órgano dentario de interés y de la estabilidad del color que posee el material (29,30). La estabilidad de color se refiere el grado de equilibrio del color de un material, que ante la acción de una sustancia pigmentante, cambia a través del tiempo (31).

La medición del color se lleva a cabo a través de 2 tipos de métodos:

- **Visual:** Se compara el color del diente con una guía artificial de colores predefinida, para determinar a cuál de las muestras de la guía utilizada se asemeja más el diente estudiado (32). A pesar de ser el método más utilizado, puede presentar inconsistencias debido a las posibles interpretaciones disímiles de los observadores (odontólogo, auxiliar o estudiante) como consecuencia de la fatiga visual, edad, experticia, la iluminación del ambiente o al metamerismo (diferencia en la percepción del color debido a la iluminación) (20,24,33,34).

En la actualidad una de las guías de color más utilizada, gracias a su facilidad de uso, es la escala clásica de VITA que incluye 16 tonos:



Figura 3. Escala Vita Clásica. Tomada de Zahnfabrik V. (2022) (35).

- **Instrumental:** es un método de medición basado en el uso de instrumentos como colorímetros y espectrofotómetros o mediante técnicas digitales de análisis de imagen (32). Ofrece mejores ventajas sobre el visual, dado que las lecturas del instrumento son objetivas e independientes de las condiciones (influencia del ambiente, iluminación) o de la experiencia del observador, y pueden ser cuantificadas, utilizando el sistema de color CIE L*a*b 1976, creado por la Commission Internationale de l'Éclairage (CIE, en español Comisión Internacional de la Iluminación), el cual estandariza tanto las fuentes de luz como la respuesta visual humana (el receptor) (20,24,33,36). Su concepto básico es que todos los colores pueden ser obtenidos por una mezcla de cantidades relativas de los tres colores primarios (rojo, verde y azul). El cuantificador del color, en el CIE, se utiliza el valor ΔE^* , que se obtiene a través de la siguiente fórmula (31):

$$\Delta E^* = [(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2]^{\frac{1}{2}} \quad (1)$$

Donde ΔL^* representa la luminosidad o el valor en rangos de 0 (negro) a 100 (blanco), a^* representa las coordenadas cromáticas del rojo-verde ($+a^*$ es la dirección del rojo y $-a^*$ es la dirección del verde) y b^* representa las coordenadas cromáticas del amarillo-azul ($+b^*$ es la dirección del amarillo y $-b^*$ es la dirección del azul) (20). El resultado da el

grado de alteración del color, por lo que, entre más próximo de 0, mayor estabilidad del color (menor decoloración) (31). Valores de $\Delta E^* < 1$ son imperceptibles para el ojo humano, mientras que $1 \leq \Delta E^* < 3,3$ son reconocibles, únicamente, por personas calificadas. Entretanto, $\Delta E^* \geq 3,3$ son considerados perceptibles por cualquier persona, por lo que son clínicamente inaceptables (37). Cuando el ΔE^* se mide varias veces, el resultado debe expresarse como la media del $\Delta E^* \pm$ desviación estándar ($\overline{\Delta E^*} \pm \sigma$), en caso de distribución normal. Asimismo, en el caso de que se hagan comparaciones de ΔE^* , en intervalos distintos de tiempo, el cambio temporal de color (ΔE) se expresa como $\Delta E = \overline{\Delta E^*}_{t_2} - \overline{\Delta E^*}_{t_1}$. Como $t_2 > t_1$, entonces $\Delta E > 0$. Sin embargo, en cierto trabajo se usó $\Delta E = \overline{\Delta E^*}_{t_1} - \overline{\Delta E^*}_{t_2}$, por lo que $\Delta E < 0$ (37). En cualquier caso, t_1 es el valor de referencia o control, pudiendo ser 0 o 1 día después de inmersión.

Influencia de bebidas pigmentantes sobre el color de los materiales restaurativos

En la tabla 2 se encuentran los resultados de los valores medios del cambio de color (ΔE) y desviación estándar, del Cention N, después de la inmersión en diferentes soluciones (coca cola, te, café, saliva artificial, solución salina tamponada con fosfato - pH neutro y agua destilada) durante 7, 14 y 60 días.

Tabla 2. Valores del cambio de color (ΔE) del Cention N.

Cention-N				
Bebidas		Resultados		
		ΔE		
		7 días	14 días	60 días
Grupo Control	Saliva artificial	NSR	NSR	0,81 \pm 0,09(1)
	Solución salina tamponada con fosfato - pH neutro	3,85 \pm 2,36(38)	5,76 \pm 2,71(38)	NSR
	Agua destilada	NSR	NSR	NSR
Grupo Experimental	Coca Cola	5,68 \pm 1,60(38)	7,22 \pm 1,37(38)	3,87 \pm 0,11(1)
	Té	20,19 \pm 2,90(38)	34,65 \pm 2,01(38)	2,26 \pm 0,15(1)
	Café	16,45 \pm 2,46(38)	18,42 \pm 3,21(38)	5,74 \pm 0,48(1)

NSR: no se reportó.

Kurinji Amalavathy *et al* (38) en su estudio sobre la estabilidad de color del Cention N, utilizando solución salina tamponada con fosfato - pH neutro como grupo control, obtuvieron la mayor diferencia de color en las muestras inmersas en té durante 7 y 14 días. Por otra parte, el estudio de Majeti *et al*(1) evaluó la estabilidad de color del Cention N durante 60 días, obteniendo la mayor variación de color en las muestras inmersas en café. Entre ambos estudios se evidencian diferencias significativas en cuanto a los resultados obtenidos. No se reportaron estudios que utilizaran saliva artificial como grupo control durante 7 y 14 días, como también solución salina tamponada con fosfato - pH neutro durante 60 días o agua destilada.

Asimismo, en la tabla 3 se observan los resultados de los valores medios del cambio de color (ΔE) y desviación estándar, de la resina compuesta, después de la inmersión durante 7 días, 14 días, 60 días. en las soluciones anteriormente descritas.

Tabla 3. Valores del cambio de color (ΔE) de la resina compuesta.

Resina Compuesta				
Bebidas		Resultados		
		ΔE		
		7 días	14 días	60 días
Grupo Control	Saliva artificial	NSR	1,3959± 0,45073(39)	2,8263± 1,01785(39)
	Solución salina tamponada con fosfato - pH neutro	NSR	NSR	NSR
	Agua destilada	2,18 ± 0,16(40)	4,2 ± 6,5(41)	3,992 ± 0,78(42)
		0,80 ± 0,2(12)	0,9 ± 0,5(43)	
		0,122 ± 0,003(44)		
Grupo Experimental	Coca Cola	2,30 ± 0,7(12)	2,4171 ± 0,63374(39)	5,1984 ± 1,19792(39)
		0,148± 0,002(44)	2,5 ± 0,6(43)	
	Té	2,63 ± 0,25(40)	8,9 ± 4,1(41)	26,2044 ± 3,00274(39)
		6,42± 2,8(12)	6,6380 ± 1,79172(39)	
			7,8 ± 1,8(43)	
	Café	4,41 ± 0,17(40)	10,3 ± 2,2(41)	5,671± 1,50(42)
		8,21 ± 1,6(12)	8,0277 ± 3,04583(39)	11,0461 ± 3,37960(39)
		0,140 ± 0,002(44)	11,4 ± 3,0(43)	

Valizadeh *et al* (39) evaluaron la estabilidad de color de las resinas compuestas utilizando la saliva artificial como grupo control durante 14 y 60 días obteniendo resultados distintos a los del estudio de Alkhadim YK *et al*(41) y Assaf C *et al* (42) los cuales utilizaron agua destilada como grupo control. Asimismo, estos estudios presentaron resultados variables en cuanto al periodo de inmersión. Por otro

lado, se evidencian diferencias significativas en los resultados obtenidos por cada estudio realizado. La resina compuesta presentó mayor variación de color en la muestra inmersa en té seguida del café y la coca cola. No se reportaron estudios que utilizaran solución salina tamponada con fosfato - pH neutro como grupo control, como también saliva artificial durante 7 días.

En la tabla 4 se observan los resultados de los valores medios del cambio de color (ΔE) y desviación estándar, del ionómero de vidrio y la resina bulk fill, después de la inmersión durante 7 días, 14 días y 60 días en las soluciones anteriormente descritas.

Tabla 4. Valores del cambio de color (ΔE) del ionómero de vidrio y la resina bulk fill.

Material Restaurativo							
Bebidas		Ionómero De Vidrio			Resina Bulk Fill		
		ΔE			ΔE		
		7 días	14 días	60 días	7 días	14 días	60 días
Grupo Control	Saliva artificial	NSR	NSR	NSR	NSR	NSR	NSR
	Solución salina tamponada con fosfato - pH neutro	NSR	NSR	NSR	NSR	NSR	NSR
	Agua destilada	2,08 ± 0,50(45)	NSR	17,50 ± 0,97 (46)	6,50 ± 0,31(47)	NSR	NSR
		2,38 ± 0,77–6,26(48)			4,37 ± 1,02(49)		
		1,27 ± 1,0(12)			0,201170 ± 0,0074049(50)		
Grupo Experimental	Coca Cola	2,56 ± 0,41(45)	NSR	NSR	0,214271 ± 0,0084777(50)	NSR	NSR
		0,91 ± 0,40–3,00(48)					
		15,44 ± 4,2(12)					
	Té	3,33 ± 1,97–4,19(48)	NSR	21,60± 1,07(46)	-2,91 ± 0,23(37)	NSR	NSR
		11,84 ± 3,4(12)			0,209492 ± 0,0026861(50)		
	Café	3,19 ± 1,52–4,53(48)	NSR	NSR	14,63 ± 0,40(47)	NSR	NSR
					6,88 ± 2,17(49)		
		9,24 ± 2,8(12)			6,198 ± 0,639(51)		
					-2,71 ± 0,31(37)		
					0,211314 ± 0,0014231(50)		

Estudios como el de Savas *et al* (45) y Abdel Hamid *et al* (48) quienes evalúan la estabilidad de color del ionómero de vidrio, muestran resultados similares en relación al valor obtenido de la inmersión en agua destilada durante 7 días. Sin embargo, se evidencia una diferencia significativa en 7 días de inmersión en coca cola. Por otra parte, el estudio de Ozkanoglu *et al* (12) *Filtek Z550* obtuvo resultados distintos en cada una de las muestras durante el mismo periodo de inmersión, mostrando al café como la solución más pigmentante, mientras que el estudio de Abdel Hamid *et al* (39) muestra al té. Después de 60 días de inmersión, él te presenta el valor de pigmentación más elevado de acuerdo al estudio realizado por Haque *et al* (46). No se reportaron estudios que evaluaran la estabilidad de color del ionómero de vidrio en las soluciones anteriormente descritas durante 14 días o 60 días a excepción del té y agua destilada.

En cuanto a la resina bulk fill, los estudios realizados por Espíndola-Castro *et al* (47),

Serin-Kalay *et al* (49), Singhal *et al* (50) y El Wakeel *et al* (37) muestran marcadas diferencias en cuanto a los resultados obtenidos por cada estudio, siendo la de este ultimo la más representativa, puesto que muestra resultados negativos. Por otra parte, el estudio realizado por Arruda *et al* (51) evidencio resultados similares al de Serin-Kalay *et al* (49) con relación a la inmersión en café durante 7 días. El café se muestra como la solución más pigmentante en un periodo de inmersión de 7 días, de acuerdo con el estudio realizado por Espíndola-Castro *et al* (47). No se reportaron estudios que evaluaran la estabilidad de color de la resina bulk fill en las soluciones anteriormente descritas durante 14 días o 60 días.

En la tabla 5 se compilan los resultados de esta revisión, en función del desempeño de los materiales durante la inmersión en bebidas pigmentantes.

Tabla 5. Contrastación de materiales restaurativos respecto a la decoloración.

Material Restaurativo	Bebidas Pigmentantes		
	Café	Coca Cola	Té
Cention-N	++	+	+++
Resina Compuesta	++	+	+++
Ionómero De Vidrio	+	++	+++
Resina Bulk Fill	++	+++	+

+: Puntuación del material: más cruces traduce mayor pigmentación debido a la bebida.

Conclusión

Se pudo evidenciar cambios en la estabilidad de color, independientemente del material restaurativo, después de la inmersión durante un determinado periodo de tiempo. De acuerdo con la literatura revisada, el té es la solución más pigmentante, seguida por el café y la coca cola, para tiempos de inmersión entre 7 y 60 días. Por otra parte, el Cention N es el material con mayor potencial de decoloración, seguido del ionómero de vidrio, la resina compuesta y la resina bulk fill, la cual se muestra como el material que presenta mayor estabilidad de color, entre los analizados en esta revisión.

Referencias

1. Majeti C, Ravi R, Kambhampati B, Borugadda R, Athkuri S, Kakani AK. Evaluation of the color stability of two different posterior tooth colored restorative materials. F1000Research [Internet]. 16 de octubre de 2020;9:1251. Disponible en: <https://f1000research.com/articles/9-1251/v1>
2. Romero HJ. Efecto de diferentes bebidas en la estabilidad de color de las resinas compuestas para restauraciones directas. Rev Ateneo Argent Odontol [Internet]. 2017;56(1):31-43. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-869405>
3. Lamas Lara C, Angulo de la Vega G. Reconstrucción del sector anterior con resinas compuestas. Odontol Sanmarquina [Internet]. 14 de mayo de 2014;12(2):90. Disponible en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/odont/article/view/2876>
4. Barrancos-Mooney J, Barrancos PJ, Arrigó D. Introducción a la operatoria dental. En: Operatoria dental integración clínica [Internet]. 1.a ed. Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 1-8. Disponible en: <https://www.berri.es/pdf/OPERATORIA DENTAL, Integración Clínica/9789500602495>
5. Hervás-García A, Martínez-Lozano MA, Cabanes-Vila J, Barjau-Escribano A, Fos-Galve P. Composite resins. A review of the materials and clinical indications. Med Oral Patol Oral Cir Bucal [Internet]. 2006;11(2):215-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16505805/>
6. Demarco FF, Collares K, Correa MB, Cenci MS, Moraes RR de, Opdam NJ. Should my composite restorations last forever? Why are they failing? Braz Oral Res [Internet]. 28 de agosto de 2017;31(suppl 1):92-9. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-83242017000500201&lng=en&tlng=en
7. Bobadilla M. Longevidad De Las Resinas Bulk-Fill En Restauraciones Del Sector Posterior [Internet]. Universidad Iberoamericana (Santo Domingo); 2020. Disponible en: https://repositorio.unibe.edu.do/jspui/bitstream/123456789/277/1/160916_TF.pdf
8. García G. Lograr estética y función en el sector posterior con resinas compuestas. Rev FO UNCuyo [Internet]. 2014;8(2):25-9. Disponible en: https://bdigital.uncu.edu.ar/objetos_digitales/7293/garcia-crimirfo-822014-5.pdf
9. Vargas-Soto O, Contreras-Serna MG, Martínez-Garay P, Luengo-Ferreira JA, Reyes-Rivas H, Toscano-García I. Restauraciones con resinas Bulk-Fill: Una Revisión. Rev Latinoam Ortod y Odontopediatría [Internet]. 2020;1-10. Disponible en: <https://www.ortodoncia.ws/publicaciones/2020/art-72/>
10. Vaca Altamirano G, Mena Silva P, Armijos Briones M. La resina Bulk Fill como material innovador. Revisión bibliográfica. Dilemas Contemp Educ Política y Valores [Internet]. 1 de junio de 2021;8(3):1-21. Disponible en: <https://www.dilemascontemporaneoseduccionpoliticaayvalores.com/index.php/dilemas/article/view/2746>
11. Castillo-Pedraza MC, Becerra López HK, Wilches-Visbal JH, Visbal W. Cention-N: una opción restaurativa directa e innovadora para el sector posterior. Rev Cuba Med Mil [Internet]. 2021;50(4):2101432. Disponible en: <http://scielo.sld.cuhttp://www.revmedmilitar.sld.cu>
12. Ozkanoglu S, Akin EGG. Evaluation of the effect of various beverages on the color stability and microhardness of restorative materials. Niger J Clin Pract [Internet]. marzo de 2020;23(3):322-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32134030/>

13. Verón MG, Suárez SG, Prado MO. Estudio de los cambios de la composición química de un ionómero vítreo mediante la técnica de PIXE. *Matéria* (Rio Janeiro) [Internet]. 19 de julio de 2018;23(2). Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-70762018000200499&lng=es&tlng=es
14. Awliya WY, Al-Alwani DJ, Gashmer ES, Al-Mandil HB. The effect of commonly used types of coffee on surface microhardness and color stability of resin-based composite restorations. *Saudi Dent J* [Internet]. octubre de 2010;22(4):177-81. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1013905210000702>
15. Ferrari de Olazábal L. Formación de colores. ¿Qué es el color? [Internet]. 2011 [citado 19 de enero de 2023]. Disponible en: <https://sites.google.com/site/660formaciondecolor/>
16. Franco Santos C. La formación de la visión humana del color [Internet]. KipPDF. 2022 [citado 19 de enero de 2023]. p. 15. Disponible en: https://kipdf.com/la-formacion-de-la-vision-humana-del-color_5b1156007f8b9a76348b4574.html
17. Bhagvati C. The physics of colour [Internet]. Colour Image Processing. 2018 [citado 19 de enero de 2023]. p. 18. Disponible en: https://scis.uohyd.ac.in/~chakcs/CIP2018/physics_of_colour.pdf
18. ByJUs. What is colour? [Internet]. 2022 [citado 19 de enero de 2023]. Disponible en: <https://byjus.com/physics/what-is-colour/>
19. Schmeling DDS, MS, PhD M. Color Selection and Reproduction in Dentistry. Part 1: Fundamentals of Color. *Odovtos - Int J Dent Sci* [Internet]. 17 de marzo de 2016;18(1):23. Disponible en: <http://revistas.ucr.ac.cr/index.php/Odontos/article/view/23486>
20. Lafuente D. Física del Color y su utilidad en Odontología. *Rev Científica Odontológica* [Internet]. 2008;4(1):10-5. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=324227908003>
21. Sánchez-Ramos ME, Caldera González D del C. La significación del color y su importancia para la divulgación de la ciencia. Un enfoque cualitativo. *Opcion* [Internet]. 2016;32(Special Issue 13):540-59. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=31048483027>
22. Vadher DR, Parmar DG, Kanodia DS, Chaudhary DA, Kaur DM, Savadhariya DT. Basics of Color in Dentistry: A Review. *IOSR J Dent Med Sci* [Internet]. 2014;13(9):78-85. Disponible en: <http://www.iosrjournals.org/iosr-jdms/papers/Vol13-issue9/Version-1/P013917885.pdf>
23. ChakravarthyBhagvati. Understanding Colour Imaging [Internet]. University of Hyderabad. 2014 [citado 19 de enero de 2023]. p. 43. Disponible en: <https://scis.uohyd.ac.in/~chakcs/CIP2018/cip-talk.pdf>
24. Jeancarlos Vargas-Machaca. Relación de las resinas nanohíbridas (FILTEK Z350 XT - 3M ESPE Y HERCULITE PRECIS - KERR) en restauraciones clase I, con el grado de pigmentación al ser sumergidas en la bebida carbonatada coca cola en un periodo de 1 a 7 días. [Internet]. Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann; 2017. Disponible en: https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/UNJB_f091bd38a231b1bf05dcea7bd653eabc/Details
25. Sampedro A. Evaluación In vitro del grado de pigmentación de las resinas Tetric N-Ceram (Ivoclar Vivadent), Amelogen Plus (Ultradent), Z100 (3M), Filtek Z250 XT(3M), al ser sumergidas Nestea, Coca Cola, y café Buen día [Internet]. USFQ repositorio digital. Universidad San Francisco de Quito; 2014. Disponible en: <http://repositorio.usfq.edu.ec/handle/23000/3797>
26. Schmeling DDS, MS, PhD M. Color Selection and Reproduction in Dentistry. Part 3: Visual and Instrumental Shade Matching. *Odovtos - Int J Dent Sci* [Internet]. 2 de marzo de 2017;19(1):23. Disponible en: <http://revistas.ucr.ac.cr/index.php/Odontos/article/view/28083>
27. Raybould BJ. Visual Elements Of Art: The Three Components of Color [Internet]. Visual Art Academy. 2022 [citado 19 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.virtualartacademy.com/three-components-of-color/>
28. Magsumova OA, Postnikov MA, Trunin DA, Filippova MD. Modern aspects of determining dental color in aesthetic dentistry. *Stomatologiya* [Internet]. 2021;100(5):102. Disponible en: <http://www.mediasphera.ru/issues/stomatologiya/2021/5/1003917352021051102>
29. Christiani J, Devecchi J. Color: Dentistry Consideration and Instruments for Recording. *Revista De Operatoria Dental Y Biomateriales. Oper Dent y Biomater* [Internet]. 2016;V(2):10-5. Disponible en: <http://www.rodyb.com/>

30. Christiani J, Devecchi J, Avalos K, Altamirano H, Rocha M. Estabilidad del Color de Resinas para Prótesis Provisional. Rao [Internet]. 2015;LI:29-30. Disponible en: <https://www.ateneo-odontologia.org.ar/articulos/lii01/articulo3.pdf>
31. Chuquiano Bringas SY, Arroyo Rivera KK, Morales Vadillo R. Estabilidad de color de tres materiales dentales provisionarios sumergidos en dos agentes pigmentantes. Kiru [Internet]. 31 de marzo de 2021;18(1):11-8. Disponible en: <https://www.aulavirtualusmp.pe/ojs/index.php/Rev-Kiru0/article/view/2033>
32. Estrada M, López Á, Moradas Estrada M, Álvarez López B. Manchas dentales extrínsecas y sus posibles relaciones con los materiales blanqueantes. Scielo [Internet]. 2018;34(2):6-13. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852018000200002
33. Mujica N, Bascones J. La Importancia de la Selección del Color en la Práctica Odontológica. Psychol Lat Copyr [Internet]. 2018;Especial:330-3. Disponible en: <https://psicologia.ucm.es/data/cont/docs/29-2019-02-15-Mujica-Sánchez-.pdf>
34. Montoya Y, Camacho ME, Lugo S, Sánchez R, Vivas S, Muñoz A. Paradojas del color en dermatología. Rev Argentina Dermatología [Internet]. 2017;98(4). Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2017000400004
35. Zahnfabrik V. Guía de colores VITA classical A1-D4® [Internet]. VITA. 2020 [citado 19 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.vita-zahnfabrik.com/es/Guia-de-colores-VITA-classical-A1-D4-39702,27568.html>
36. Blasi A, Barrero C. Estudio in vitro para comprobar la estabilidad del color de materiales provisionales usados en prostodoncia Color Stability of Provisional Materials Used in Prosthodontics : An in-vitro Study. Univ Odontol [Internet]. 2011;30(65):17-23. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2312/231221606003.pdf>
37. El Wakeel A. The effect of tea and coffee on the color stability of bulk and incremental fill resin composite. Egypt Dent J [Internet]. 1 de octubre de 2017;63(4):3651-65. Disponible en: https://edj.journals.ekb.eg/article_76431.html
38. Kurinji Amalavathy R, Sahoo HS, Shivanna S, Lingaraj J, Aravinthan S. Staining effect of various beverages on and surface nano-hardness of a resin coated and a non-coated fluoride releasing tooth-coloured restorative material: An in-vitro study. Heliyon [Internet]. junio de 2020;6(6):e04345. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405844020311890>
39. Valizadeh S, Asiaie Z, Kiomarsi N, Kharazifard M-J. Color stability of self-adhering composite resins in different solutions. Dent Med Probl [Internet]. 31 de marzo de 2020;57(1):31-8. Disponible en: <http://www.dmp.umed.wroc.pl/pdf/2020/57/1/31.pdf>
40. Thumu J, Kadiyala A, Bollu IP, Ballullaya SV, Devalla S. Effect of Staining Solutions on the Color Stability of Conventional and Bulk Fill Nanohybrid Resin Composites: A Spectrophotometric Analysis. J Oper Dent Endod [Internet]. junio de 2017;2(1):1-5. Disponible en: <https://www.jodend.com/doi/10.5005/jp-journals-10047-0024>
41. Alkhadim YK, Hulbah MJ, Nassar HM. Color Shift, Color Stability, and Post-Polishing Surface Roughness of Esthetic Resin Composites. Materials (Basel) [Internet]. 18 de marzo de 2020;13(6):1376. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1996-1944/13/6/1376>
42. Assaf C, Abou Samra P, Nahas P. Discoloration of Resin Composites Induced by Coffee and Tomato Sauce and Subjected to Surface Polishing: An In Vitro Study. Med Sci Monit Basic Res [Internet]. 15 de junio de 2020;26:e923279. Disponible en: <https://basic.medscimonit.com/abstract/index/idArt/923279>
43. Barve D, Dave P, Gulve M, Saquib S, Das G, Sibghatullah M, et al. Assessment of microhardness and color stability of micro-hybrid and nano-filled composite resins. Niger J Clin Pract [Internet]. 2021;24(10):1499. Disponible en: <http://www.njcponline.com/text.asp?2021/24/10/1499/328241>
44. Tavangar M, Bagheri R, Kwon T, Mese A, Manton DJ. Influence of beverages and surface roughness on the color change of resin composites. J Investig Clin Dent [Internet]. 25 de agosto de 2018;9(3):e12333. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jicd.12333>
45. Savas S, Colgecen O, Yasa B, Kucukyilmaz E. Color stability, roughness, and water sorption/solubility of glass ionomer-Based restorative materials. Niger J Clin Pract [Internet]. 2019;22(6):824. Disponible en: <http://www.njcponline.com/text.asp?2019/22/6/824/260044>
46. Haque SW, Muliya V-S, Somayaji K, Pentapati K-C. Effect of Different Herbal Tea Preparations on the Color Stability of Glass Ionomer Cements. Clin Cosmet Investig Dent

- [Internet]. 2021;13:121-5. Disponible en: <https://www.dovepress.com/effect-of-different-herbal-tea-preparations-on-the-color-stability-of-peer-reviewed-article-CCIDE>
47. Espíndola-Castro L, Durão M, Pereira T, Cordeiro A, Monteiro G. Evaluation of microhardness, sorption, solubility, and color stability of bulk fill resins: A comparative study. *J Clin Exp Dent* [Internet]. 2020;12(11):e1033-8. Disponible en: <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/aop/57599.pdf>
 48. Abdel Hamid DM, Mahmoud GM, El-Sharkawy FM, Abou Auf EA. Effect of surface protection, staining beverages and aging on the color stability and hardness of recently introduced uncoated glass ionomer restorative material. *Futur Dent J* [Internet]. diciembre de 2018;4(2):288-96. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S231471801830020X>
 49. Serin-Kalay T. Discoloration of Bulk-Fill Versus Conventional Composites: A Spectrophotometric Evaluation. *Odovtos - Int J Dent Sci* [Internet]. 2020;2(23):242-51. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/Odontos/article/view/43963>
 50. Singhal P, Dhingra A, Bhandari M. Spectrophotometer analysis of bulk-fill composites on various beverages: An in-vitro study. *IP Indian J Conserv Endod* [Internet]. 28 de abril de 2019;4(1):20-6. Disponible en: <https://www.ipinnovative.com/journals/IJCE/article-details/8741/volume/251/issue/681>
 51. Arruda BM, Bassi JC, Vitti RP, Scatolin RS. Color Stability of Bulk Fill Composite Resins Submitted to Coffee Staining. *Brazilian Dent Sci* [Internet]. 2020;24(1):1-7. Disponible en: <https://bds.ict.unesp.br/index.php/cob/article/view/2304>

Identificación del virus del papiloma humano (VPH) en diferentes muestras de pacientes con diagnóstico de lesiones de alto grado en cuello uterino. Estudio piloto en una población colombiana

Identification of the human papillomavirus (HPV) in different kind of samples from patients diagnosed with high-grade lesions in the cervix. Pilot study in a Colombian population

Isabel Cristina Almonacid¹, Yenni Catherine García², Eduar Fernando Pinzón³,
Claudia Emilce Cifuentes⁴, Carmen Cecilia Almonacid⁵

Resumen

Introducción. El Virus del Papiloma Humano (VPH) es relevante en el desarrollo del cáncer de cérvix, situación que ha conducido a la tamización con citología cérvico-uterina y prueba molecular ADN-VPH que permiten la detección temprana de mujeres en riesgo de desarrollar esta patología. Aunque han disminuido la incidencia y mortalidad, no han logrado erradicar la enfermedad. **Objetivo.** Identificación del VPH en diferentes muestras de pacientes con diagnóstico de lesiones preneoplásicas y cáncer cérvico-uterino. **Metodología.** Se incluyeron pacientes con lesiones de alto grado (LEI-AG) y/o carcinoma en citología cervicouterina y/o biopsia. Al total se les tomó muestra de sangre, se evaluó la disponibilidad del tejido parafrinado (FFPE) y se realizó genotipificación por PCR para VPH. **Resultados.** 27%(3) LEI-AG estuvieron entre los 30-39 años y 9%(1) en menores de 29; 50%(6) fueron positivas para VPH-AR diferentes al 16-18 en citología en base líquida (CBL) y 16% (1) negativa. Se obtuvo DNA del 100% de los FFPE, con positividad

1. Investigadora grupo de investigación Laboratorio de Salud Pública de Cundinamarca.
Investigadora Grupo ECZA, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0218-9367>

2. Investigadora grupo de investigación Laboratorio de Salud Pública de Cundinamarca.
Laboratorio de Salud Pública de Cundinamarca, Bogotá-Colombia.

3. Investigador grupo de investigación Laboratorio de Salud Pública de Cundinamarca
Laboratorio de Salud Pública de Cundinamarca, Bogotá-Colombia.

4. Investigadora grupo de investigación Laboratorio de Salud Pública de Cundinamarca
Laboratorio de Salud Pública de Cundinamarca, Bogotá- Colombia.

5. Investigadora Grupo ECZA, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.
Universidad Santo Tomás Bogotá- Colombia.

Correspondencia: Isabel.almonacid@yahoo.com

en el 67% (6), 2 (33%) para VPH-16 y 4 (67%) para otros (56, 58 y 68). 1 (11%) presentó coinfección con VPH-56 y 58. 67% (4) mostraron concordancia entre la CBL y el FFPE; 1 fue negativa en CBL y positiva para VPH-56 en FFPE y 1 fue positiva para VPH-18 en CBL y negativa en FFPE. No se obtuvo positividad para VPH en las muestras de plasma analizadas. **Conclusión.** La relación VPH y cáncer cérvico-uterino requieren desarrollar estudios regionales que permitan su entendimiento y que aporten a las políticas actualmente implementadas en el país.

Palabras claves: Neoplasia de cuello uterino, Alphapapillomavirus, Reacción en Cadena de la Polimerasa.

Abstract

Introduction. The Human Papilloma Virus (HPV) is relevant in the development of cervical cancer, a situation that has led to screening with cervical-uterine cytology and DNA-HPV molecular test that allows the early detection of a risk of developing this pathology in women. Although the incidence and mortality have decreased, science could not eradicate this disease. **Objective.** Identified HPV in different samples of patients diagnosed with preneoplastic lesions and cervical-uterine cancer. **Methodology.** Patients with high-grade lesions (LEI-AG) and/or carcinoma on cervical cytology and/or biopsy were included. A blood sample was taken from all of them, the availability of paraffin tissue (FFPE) was evaluated, and PCR genotyping for HPV was performed. **Results.** 27% (3) LEI-AG were between 30-39 years old and 9% (1) were under 29; 50% (6) were positive for HR-HPV other than 16-18 in liquid-based cytology (CBL) and 16% (1) negative. DNA was obtained from 100% of the FFPE, with positivity in 67% (6), 2 (33%) for HPV-16 and 4 (67%) for others (56, 58 and 68). 1 (11%) presented coinfection with HPV-56 and 58. 67% (4) showed concordance between CBL and FFPE; 1 was CBL negative and HPV-56 positive on FFPE and 1 was CBL HPV-18 positive and FFPE negative. No HPV positivity was obtained in the plasma samples tested. **Conclusion.** The relationship HPV and cervical-uterine cancer requires to work out in regional studies that allow to understand and to reassess the policies that are currently implemented in the country.

Keywords: Cervical Neoplasm, Alphapapillomavirus, Polymerase Chain Reaction.

Introducción

Las Infecciones de Transmisión sexual (ITS) representan un problema de salud pública debido a los elevados costos que generan dentro de los sistemas de salud a nivel mundial (1). El cáncer de cuello uterino es considerado una enfermedad de transmisión sexual (2) y para el año 2020 ocupó el cuarto lugar en frecuencia con 604.000 casos nuevos y 342.000 fallecimientos en el mundo, lo que representa casi el 7,7% de todas las muertes por cáncer en mujeres anualmente (3). Según las estimaciones de Globocan para el año 2020, América Latina y el Caribe ocupó el segundo lugar en incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino a nivel mundial, con 54.439 casos nuevos y 31.582 muertes (3). En Colombia, durante el periodo comprendido entre el 2 de enero de 2020 y el 1 de enero de 2021, el cáncer de cuello uterino fue el segundo en incidencia con 2.050 casos nuevos reportados (CNR) con una tasa ajustada por edad de 6,04 casos por 100.00, y el segundo en mortalidad con 1.591 pacientes fallecidas (4).

La infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) ha sido reconocido como el factor etiológico más importante para el desarrollo del cáncer de cuello uterino y en la actualidad se han descrito más de 120 genotipos, siendo la tercera parte de ellos capaces de infectar el epitelio del tracto genital femenino y otros epitelios como los del

canal anal, vagina, vulva, pene y cavidad oral, de tal manera que se ha estimado que el VPH es responsable del 5,2% de todos los cánceres en el mundo(5). Además de estas neoplasias, diferentes estudios lo han encontrado asociado a otros tumores(6) como los del tracto gastrointestinal(7), glándula mamaria(8) y pulmón, entre otros, situación que ha llevado a postular una posible transmisión sanguínea(9).

La carcinogénesis por este virus ha sido bien establecida en las displasias y carcinomas de cuello uterino, en especial para los de alto riesgo(10), sin embargo, se ha descrito que hasta un 5% de estos tumores no se encuentran asociados con la infección persistente del VPH(11). Aunque hasta el momento es difícil explicar este fenómeno, la teoría de “golpe y fuga” podría aclarar la ausencia de genoma viral en estos casos, ya que propone que una vez que la infección viral ha causado suficiente alteración celular, la expresión de las proteínas virales ya no son necesarias para el mantenimiento del tumor y en consecuencia el virus puede eliminarse durante la progresión del cáncer (11).

A medida que surgen nuevas evidencias con respecto a la historia natural del virus, la detección del cáncer de cuello uterino ha evolucionado hacia un proceso complejo, donde se hace necesario revisar las recomendaciones de la guía de práctica clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas, que incluyen como pruebas de tamización la citología de cuello uterino

y la prueba molecular ADN-VPH (12), algunas de las cuales utilizan la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), cuyo objetivo es permitir la amplificación en masa de fragmentos específicos de DNA mediante las variaciones de temperaturas que ocurren dentro de una serie de ciclos repetitivos(13). La inclusión de técnicas como la detección de ADN a partir de tejido fijado en formalina e incluido en parafina (FFPE) (14) y la implementación y estandarización de la tipificación a partir de plasma, mejorarían el diagnóstico de la infección, minimizando la utilización de procedimientos innecesarios en las pacientes.

De acuerdo a lo expuesto anteriormente, este estudio preliminar pretende identificar y describir la presencia del VPH utilizando las pruebas de tamización para el diagnóstico de lesiones preneoplásicas en cuello uterino actualmente aprobadas, la nueva técnica de FFPE y la genotipificación a partir de muestras de plasma sanguíneo.

Materiales y métodos

Selección de muestras

Se incluyeron pacientes en seguimiento de instituciones de salud de las ciudades de Ocaña y Bogotá D.C., sin límite de edad y no tratadas, con diagnóstico de lesión de alto grado y/o carcinoma en citología cervicouterina y/o biopsia, que aceptaron ingresar al estudio mediante la firma del

consentimiento informado. A cada una de ellas se les tomó una muestra de sangre total anticoagulada con EDTA y en cada caso se evaluó la disponibilidad de datos clínicos relevantes y de la muestra en tejido parafinado. El plasma se obtuvo por centrifugación de las muestras de sangre en un lapso no mayor a una hora después de su extracción.

Extracción de ADN

En total se analizaron 36 cortes de 4 micras, correspondientes a 9 muestras de tejido parafinado fijado en formol. La extracción de ADN de FFPE se realizó mediante la metodología manual de extracción de ácidos nucleicos por columna, usando el Kit NukEx Pure RNA/DNA de Gerbion (GmbH, Kornwestheim, Alemania), siguiendo las indicaciones de la casa comercial.

La cuantificación del ADN obtenido de los tejidos embebidos en parafina se realizó mediante el uso del equipo NanoPhotometer (Implen, Munich, Alemania), evidenciándose para cada una de las muestras analizadas la concentración en ng/ μ L, la relación 260/280 y la relación 260/230.

Genotipificación

Seis de las pacientes incluidas en el estudio contaban con el resultado de prueba molecular en citología líquida diagnosticadas con el ensayo Abbott RealTime High Risk (HR) HPV.

La genotipificación a partir de tejido parafinado se realizó con el kit comercial (INNO-LiPA HPV Genotyping Extra II, Fujirebio Europa, Gent, Bélgica). Este ensayo permite la identificación simultánea de 32 genotipos de VPH, 13 tipos del grupo de alto riesgo (VPH-16, VPH-18, VPH-31, VPH-33, VPH-35, VPH-39, VPH-45, VPH-51, VPH-52, VPH-56, VPH-58, VPH-59 y HPV-68), 7 del grupo potencial de alto riesgo (VPH-26, VPH-53, VPH-66, VPH-67, VPH-70, VPH-73 y VPH-82) y 12 tipos del grupo de bajo riesgo (VPH-6, VPH-11, VPH-40, VPH-42, VPH-43, VPH-44, VPH-54, VPH-61, VPH-62, VPH-81, VPH-83 y VPH-89). La metodología incluye la amplificación de una región de 65pb del marco abierto de lectura L1 del genoma viral por el sistema SPF10 y la posterior hibridación en la plataforma Tendigo™ (Fujirebio Europa, Gent, Bélgica), siguiendo las indicaciones del fabricante(15).

La genotipificación en suero se llevó a cabo con el kit INNO-LiPA HPV que permite identificar 32 genotipos de VPH incluyendo aquellos de baja carga viral (enmascarados), utilizando el principio de la hibridación reversa y los cebadores SPF10.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó mediante estadística descriptiva simple.

Resultados

Ingresaron al estudio 11 pacientes entre los 21 y 68 años y edad promedio de 43; el 18% eran menores de 30 años. En el grupo de edad de 30-39 años se presentó el mayor número de casos con diagnóstico de Lesiones de alto grado para un total de 3 (27%) (Tabla 1). Un caso (9%) reportado como carcinoma escamo celular infiltrante, se ubicó en el grupo etario de 20-29 años.

Tabla 1. Distribución del diagnóstico patológico por grupo de edad

Edad (Años)	CCE n (%)	CCE infiltrante n (%)	LEIAG n (%)
20 a 29	0 (0)	1 (9)	1 (9)
30 a 39	0 (0)	0 (0)	3 (28)
40 a 49	1 (9)	0 (0)	2 (18)
50 a 59	0 (0)	0 (0)	2 (18)
60 a 69	1 (9)	0 (0)	0 (0)
Total	2 (18)	1 (9)	8 (73)

Nota. CCE carcinoma escamocelular, LEIAG Lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

En 6 de las pacientes se tuvo acceso al resultado de la genotipificación a partir de citología en base líquida (CBL), evidenciándose positividad para VPH-AR diferentes al 16 y 18 en el 50% de los casos. Es de

resaltar que una paciente con diagnóstico de lesión de alto grado fue negativa en CBL y que una paciente menor de 30 años ya tenía cambios preneoplásicos con positividad para VPH 18 (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de los genotipos virales en citología líquida

No	Edad (Años)	Diagnóstico	Citología líquida
1	56	LEIAG	VPH-16
2	58	LEIAG	VPH-Otros
3	29	LEIAG	VPH-18
4	35	LEIAG	VPH Otros
5	43	LEIAG	VPH Otros
6	56	LEIAG	Negativo

Nota: LEIAG: Lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

Se recibió bloque parafinado en 9 de los 11 pacientes. En el 100% de estos se obtuvo ADN, con una cuantificación de ácido nucleico promedio de 2,34 ng/ μ L medido por espectrometría. El rango de pureza de ADN (A260/280) osciló entre 1,38 y 2,66 con un valor promedio de 2.0, resultados que indican una adecuada recuperación de material genético en las muestras procesadas.

La genotipificación a partir de FFPE mostró una positividad de 67% (6), correspondiendo el 33% (2) de estos casos a VPH-16

y el 67% (4) a otros VPH-AR, específicamente los genotipos 56, 58 y 68. Es de anotar que una de las pacientes (11%) tuvo coinfección por VPH 56 y 68 y que se identificó VPH-58 en una menor de 30 años. Al asociar el diagnóstico patológico con la genotipificación se demostró presencia de VPH-16 en dos de los 9 casos (33%), uno de ellos correspondía a carcinoma escamocelular (CCE) y el otro a LEIAG. Todos los casos positivos para genotipos diferentes al VPH-16 correspondieron a pacientes con LEIAG (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de los genotipos virales en tejido parafinado

No	Edad (Años)	Diagnóstico patológico	Genotipificación
1	68	CCE	Negativo
2	42	CCE	VPH-16
3	38	LEIAG	Negativo
4	43	LEIAG	VPH-16
5	56	LEIAG	VPH-58
6	58	LEIAG	Negativo
7	29	LEIAG	VPH-58
8	35	LEIAG	VPH 56 y 68
9	43	LEIAG	VPH-56

Nota. CCE: Carcinoma escamocelular LEIAG: Lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

Finalmente, la comparación de la genotipificación en los 3 tipos de muestra utilizadas (Tabla 4) mostró concordancia entre el resultado obtenido en la citología líquida y el tejido parafinado en el 67% (4) de los casos. De los dos casos restantes, uno fue positivo para VPH-18 en la citología líquida pero

negativo en el tejido parafinado y el otro fue negativo en la citología líquida, detectándose VPH-56 en el tejido parafinado. Es importante resaltar que no se obtuvo positividad para VPH en ninguna de las muestras de plasma analizadas.

Tabla 4. Distribución del diagnóstico molecular por tipo de muestra

No	Diagnóstico	Citología líquida	FFEP	Plasma
1	LEIAG	VPH-16	VPH-16	Negativo
2	LEIAG	VPH-Otros	VPH-58	Negativo
3	LEIAG	VPH-18	Negativo	Negativo
4	LEIAG	VPH Otros	VPH-58	Negativo
5	LEIAG	VPH Otros	VPH 56-68	Negativo
6	LEIAG	Negativo	VPH-56	Negativo

Nota. LEIAG: Lesión intraepitelial escamosa de alto grado

Discusión

El VPH es el causante de una de las infecciones de transmisión sexual más común alrededor del mundo (16) y generalmente es adquirido en edades tempranas. La prevalencia de esta infección presenta un pico después del inicio de la vida sexual, que para países como Estados Unidos se ubica en los 17 años (17). El 90% de las personas infectadas desarrollan infección transitoria e indetectable en un periodo de 1-2 años y solo un pequeño número desarrollan persistencia, condición que causa la aparición de las lesiones premalignas y malignas del cuello uterino (18).

Aunque las tasas de infección en menores de 21 años son altas, la incidencia de cáncer de cuello uterino en este grupo etario es extremadamente baja, reportándose prevalencias de 0,1 por 100.000 mujeres para Estados Unidos (12). Así mismo, datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) recolectados entre los años 1999 y 2008, evidenciaron que 21% de los cánceres invasivos en menores de 40 años correspondían a mujeres entre 20 y 29 años y 1% a mujeres menores de 20 años(19). En el contexto latinoamericano, en la última década, se ha observado un aumento significativo en las tasa de incidencia para el grupo de edad de 0-29 años, siendo del 11% anual para Costa Rica y del 16% para Chile(20). En Cuba, se han evidenciado tasas de hasta

48,7% de Lesiones Intraepiteliales de alto grado (LEI-AG) en mujeres menores de 20 años (21) y en Perú, prevalencias de cáncer de cuello uterino que oscilan entre 16% para el grupo etario de 25 a 29 años y 5,3% para el de 20 a 24 años (22). Colombia no es ajena a esta situación, demostrándose para los años 2008 a 2012 hasta un 8,7% de Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Bajo Grado (LIE-BG) en adolescentes de Norte de Santander (23) y 3% de cánceres de cuello uterino invasivo en mujeres manizaleñas menores de 25 años, tamizadas durante los años 2003 a 2018 (24). En concordancia con los resultados del presente estudio una paciente de 21 años (9%), fue diagnosticada con carcinoma escamocelular infiltrante, situación que continua aportando evidencia en la necesidad de la importancia de la tamización para la detección de lesiones pre-neoplásicas y cáncer de cuello uterino en mujeres que han iniciado su vida sexual, independiente de la edad. Esto esta alineado con la normatividad actual para Colombia, en la que se propone realizar la citología anual para mujeres menores de 25 años tres años después del inicio de la vida sexual (25) y la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical que recomienda la tamización con citología de cuello uterino cada tres años para mujeres en edades comprendidas entre los 21 y 29 años (17).

Es de resaltar que la asociación entre la infección por los VPH de alto riesgo y el cáncer de cuello uterino ha promovido el

desarrollo de programas de cribado para la detección temprana de las lesiones pre-malignas y el cáncer cervical basados en la citología de cuello uterino y la prueba molecular ADN-VPH que permiten detectar la enfermedad y la infección respectivamente, captando de esta manera las mujeres que se encuentran en riesgo de desarrollar la enfermedad. Estos programas han demostrado ser efectivos en la reducción de la incidencia y mortalidad por esta patología, pero no han logrado erradicar la enfermedad (26). En relación con esto, llama la atención que un estudio sobre conductas de salud y factores de riesgo en la salud sexual y reproductiva de una población universitaria de la ciudad de Bogotá, observó que solo el 38% de la población femenina se había realizado la citología de cuello uterino como prueba de tamización para detección de la enfermedad (27).

Con respecto a la concordancia entre la citología y las pruebas moleculares, el estudio de tendencias de salud de Quest Diagnostics realizado en Estados Unidos en el año 2015 que comparó los resultados de las pruebas de detección de cáncer de cuello uterino en 256.648 mujeres, encontró que hasta el 19% de las mujeres con pruebas moleculares negativas presentaron lesiones precancerosas y cáncer de cuello uterino en citología (28), situación similar a la encontrada en el presente estudio donde 2 (18%) pacientes una con diagnóstico de LEI-AG y una con carcinoma escamocelular infiltran-

te, fueron negativas para la infección por VPH en FFPE. A su vez, 1 (9%) paciente con prueba ADN-VPH negativa en citología líquida fue diagnosticada con LEI-AG en biopsia, situación que podría ser explicada por la teoría de “golpe y fuga”, que propone que los virus facilitan la acumulación de mutaciones y promueven la inestabilidad genómica con pérdida del genoma, del episoma y/o oncogén en las células infectadas, conservando el fenotipo maligno hasta que el virus se vuelve prescindible para el mantenimiento del tumor (11).

Debido a que la oncogénesis viral es compleja, las guías para la detección del cáncer de cuello uterino recomiendan el uso de la citología de cuello uterino y la prueba molecular ADN-VPH a partir de los 30 años. Se ha demostrado que la citología tiene una especificidad del 98% (86-100%) y una sensibilidad del 51% (30-87%), la cual aumenta con el grado de la lesión (12). A su vez, la prueba ADN-VPH aumenta la sensibilidad para detectar lesiones de alto grado a costa de una menor especificidad, debido a la alta prevalencia de la infección y a su naturaleza transitoria(26). En el presente estudio 2 (18%) pacientes fueron diagnosticadas con lesiones preneoplásicas utilizando la citología como única prueba de tamización, resultado que permitió definir la conducta de manejo. Esta situación favorece a las poblaciones donde no se cuenta con el recurso de las pruebas moleculares. Las pautas de la Sociedad Estadounidense del Cáncer de

2012, recomiendan el uso de la detección citológica cada 3 años como prueba única o la combinación con la prueba molecular ADN-VPH (Co-Test) cada 5 años en mujeres de 30 a 65 años (17). En Colombia, la guía de práctica clínica para la detección y manejo de lesiones pre-malignas de cuello de cuello uterino recomiendan realizar la prueba de ADN-VPH como prueba de tamización primaria en mujeres mayores de 30 años, la cual se debe repetir a los 5 años si sale negativa; en caso de que resulte positiva, se recomienda complementar con la citología cervicouterina. Se sugiere de igual manera, realizar la tamización con citología cervicouterina cada tres años, en las mujeres con edades comprendidas entre los 25 y 30 años (25).

En el año 2019 Estados Unidos publicó las directrices de conceso de gestión basadas en el riesgo del ASCCP para las pruebas de detección de cáncer de cuello uterino y lesiones preneoplásicas(29), en las que se definen las pautas para el manejo de una paciente acorde con el riesgo de desarrollar estas patologías, según las anomalías detectadas en las estrategias de detección actualmente disponibles: detección primaria del VPH, prueba conjunta (Co-test) y citología cervical sola, resaltando la importancia de la interpretación conjunta de las mismas que permitan un adecuado diagnóstico y manejo de la paciente.

La infección persistente por el VPH-AR, se considera uno de los factores de riesgo

más importantes para el desarrollo de varias neoplasias malignas, evidenciándose la importancia de su diagnóstico como biomarcador pronóstico y predictivo. Por esta razón se han desarrollado métodos moleculares reproducibles y sensibles para la detección de la infección, basados algunos de ellos en la extracción de ADN a partir de FFPE, que a pesar de verse limitada por la conservación del ADN por fragmentación y formación de enlaces cruzados de proteínas en muestras guardadas durante un tiempo prolongado (30), es un material de fácil acceso muy útil para estudios moleculares retrospectivos de virus oncogénicos(31) como se demostró en el presente estudio donde se detectó la presencia del virus en 6 muestras (66%) del total analizadas. Es de anotar que a 2 pacientes (33%) se les identificó VPH-16, seguido por otros diferentes al 16 y 18 en 4 casos (66%). No se detectó la presencia de VPH-18 y un caso negativo en citología líquida fue positivo para VPH-56 a partir de FFPE. Se debe resaltar la alta proporción de infección por VPH-AR diferentes al 16 y 18 encontrados y que un caso positivo para VPH-18 en citología líquida, fue negativo en FFPE, debido muy probablemente a la eliminación del virus una vez que éste no es requerido para el mantenimiento del tumor.

Existen aproximadamente 200 genotipos de VPH, de los cuales 30 a 40 infectan regular o esporádicamente el trato genital. Dentro de los de alto riesgo, cabe destacar

que los tipos 16 y 18 son responsables de aproximadamente el 65% de los casos de cáncer de cuello uterino y un 20% de estas neoplasias, son atribuibles a los genotipos 31, 33, 45, 52 y 58 (32). La vacunación profiláctica contra los VPH, se han convertido en un potente instrumento para prevenir la infección por estos virus, existiendo en la actualidad tres vacunas aprobadas para tal fin: la bivalente (VPH 16/18), tetravalente (VPH 6/11/16/18) y la nonavalente (VPH 6/11/16/18/31/33/45/52/58) (18). Es importante anotar que, en el presente estudio, un caso fue diagnosticado con VPH 56 y uno con poli infección 56 y 68, genotipos que no se encuentran incluidos en ninguna de estas vacunas. Esta situación nos lleva a plantear la necesidad de realizar un mayor número de estudios poblacionales que nos permitan entender el comportamiento de la infección en el país, y de esta manera incidir en la implementación de políticas efectivas en salud pública, que permitan mitigar la incidencia y mortalidad causadas por este virus.

Debido a los altos costos en salud derivados de los cánceres asociados con el VPH, existe una necesidad significativa de nuevas intervenciones preventivas secundarias. Los biomarcadores en sangre representan una modalidad potencial ideal para la detección temprana o la vigilancia de los cánceres asociados con el VPH en todos los sitios. Las investigaciones preliminares han destacado la aplicación potencial de los anticuer-

pos contra el VPH-16 y el ADN del VPH circulante. Sin embargo, se han explorado otros biomarcadores en sangre, incluidos los niveles de citoquinas, vitaminas, cofactores y varios polimorfismos genéticos (33)

El presente estudio empleó plasmas para la detección del material genético viral por PCR, pero a pesar de que las muestras se recolectaron en tubos con EDTA y se procesaron en un tiempo menor a 6 horas de acuerdo con las recomendaciones, no se detectó la presencia del virus. Diversas publicaciones han reportado un aumento en los niveles de ADN circulante en suero y una mayor integridad de éste por la lisis de los glóbulos blancos, pero la ausencia de amplificación puede estar ligada a que en el presente estudio no se utilizaron metodologías de extracción más eficientes que podrían contribuir a su detección, como los kits optimizados para la purificación de ADN libre (cell free DNA) en plasma. Además, los métodos de aislamiento de ADN circulante varían con los diferentes kits disponibles comercialmente, por lo que todos requieren del cumplimiento del protocolo para minimizar la variabilidad de recuperación de este tipo de material genético, que usualmente es de difícil recuperación(34).

El establecimiento del vínculo causal entre el VPH y el cáncer de cuello uterino, junto con la comprensión de la epidemiología y la historia natural de la infección por VPH, ha dado lugar a un nuevo modelo para la carcinogénesis del cuello uterino: adquisición del VPH,

persistencia del VPH (frente a eliminación), progresión a precáncer e invasión. Debido a lo anterior, se hace indispensable implementar todas las herramientas diagnósticas actualmente disponibles, que permitan el enfoque basado en el riesgo donde se aborda la necesidad de la simplicidad y la estabilidad de las pautas clínicas, paralelamente con los continuos avances tecnológicos en los métodos de detección de infección viral y enfermedad. Así mismo, la eficacia y el impacto de la detección del cáncer de cuello uterino hacen necesario adelantar estudios que permitan comprender el comportamiento regional del virus, lo que puede contribuir con la permanente revisión y actualización de las guías de tamización y diagnóstico implementadas actualmente en el país.

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos al laboratorio Labtronics S.A.S por haber aportado el kit para la extracción de ADN, a Quimiolab S.A.S por realizar la genotipificación, al Laboratorio de Salud Pública de Cundinamarca por facilitar las instalaciones requeridas para el proceso de extracción de ADN, que permitieron el desarrollo del proyecto y a Álvaro Monguí por colaborar con la revisión del documento.

Conflicto de intereses y financiación: El presente trabajo no presenta conflicto de intereses y fue financiado con recursos propios y los aportados por Labtronics S.A.S y Quimiolab S.A.S.

Referencias

1. Lara Gutiérrez D, Mérida R, Mora S. Tratamientos alternativos de medicina tradicional para Chlamydia trachomatis, agente causal de una infección asintomática. NOVA. 2018;13(30):65–74.
2. Fernandes A, Viveros-Carreño D, Hoegl J, Ávila M, Pareja R. Human papillomavirus-independent cervical cancer. Int J Gynecology Cancer. 2022; 32(1):1–7.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71(3):209–249.
4. Ministerio de Salud y Protección Social. Cuenta de Alto Costo. Día Mundial del Cáncer de Cervix 2022. [Internet]. [Consultado 07 Oct 2022]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/dia-mundial-del-cancer-de-cervix-2022/>.
5. Zaldívar G, Martín F, Sosa F, Ávila J, Lloret M, Román M, Vega G. Cáncer cérvicouterino y virus del papiloma humano. Rev. Chil. Obstet. ginecol. 2015;77(4):315–321.
6. Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. Virology. 2009; 384(2):260–265.
7. Almonacid I, Almonacid C, Rosas S, Hernández E, González J. The current outlook of human papillomavirus and its association with digestive tract cancer. Revista Logos, Ciencia & Tecnología. 2021;13(1):129–143.
8. Rios M, Hernández M, Frontela M. Infecciones virales, posible factor de riesgo en cáncer de mama. Rev Cubana de Obstet Ginecol. 2016;42(3).
9. Hu Y, Ren S, He Y, Wang L, Chen C, Tang J, Liu W, Yiu F. Possible Oncogenic Viruses Associated with Lung Cancer. Onco Targets Ther. 2020;13:10651–66.
10. Toro A, Tapia L. Virus del papiloma humano (VPH) y cáncer. Medicina & Laboratorio. 2021; 25 (2):467–83.
11. Ferreira D, Tayyar Y, Idris A, MacMillan N. A “hit-and-run” affair-A possible link for cancer progression in virally driven cancers. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2021;1875(1):188476.

12. Lees B, Erickson B, Huh W. Cervical cancer screening: evidence behind the guidelines. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(4): 438–43.
13. Pereira J, Gaviria L, Zea S, Jaramillo P, Bedoya A. Descripción de pruebas moleculares en el diagnóstico del virus ZIKA en el periodo 2008-Febrero 2018. Revisión sistemática. *NOVA.* 2018;16(30):81–93.
14. Guirou E, Schindler T, Hosch S, Donfack O, Yoboue C, Krähenbühl S, et al. Molecular malaria surveillance using a novel protocol for extraction and analysis of nucleic acids retained on used rapid diagnostic tests. *Sci Rep.* 2020;10(1):12305.
15. Hamont D, Ham M, Bakkers J, Massuger L, Melchers W. Evaluation of the SPF10-INNO LiPA human papillomavirus (HPV) genotyping test and the roche linear array HPV genotyping test. *J Clin Microbiol.* 2006;44(9):3122–9.
16. Iriarte G, Orjuela J, Osorio W, Jiménez L. Detección de ARNm de oncoproteínas E6/E7 del Virus del Papiloma Humano en cáncer de cuello uterino. *Acta bioquim. clín. latinoam.* 218;52(3):361–72.
17. Saslow D, Solomon D, Lawson H, Killackey M, Kulasingam S, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *Ca Cancer J Clin.* 2012;62(3):147–72.
18. Domínguez S, Perdomo T, Aguilar K, Hernández M. Infección por el virus del papiloma humano en adolescentes y adultas jóvenes. *Rev Cubana de Obstet Ginecol.* 2018; 44(1):1–13.
19. Benard V, Watson M, Castle P, Saraiya M. Cervical carcinoma rates among young females in the United States. *Obstet Gynecolo.* 2012;120(5): 1117–23.
20. Pilleron S, Cabasag C, Ferlay J, Bray F, Luciani S, Almonte M, et al. Cervical cancer burden in Latin America and the Caribbean: Where are we? *Int J Cancer.* 2020; 147(6):1638–1648.
21. Fleites Y, González M, Vásquez V, González A, Enríquez I, Leyva I. Lesiones de cuello uterino en mujeres menores de 25 años. *Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos.* 2011; 9(6): 22–28.
22. Ruiz R, Serrano M, Ruiz E, Mantilla R, Valdivieso N, Olivera M, et al. Características clínico-patológicas y sobrevida en mujeres jóvenes con cáncer cervical: análisis retrospectivo del instituto nacional de enfermedades neoplásicas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2017;34(2):218–27.
23. Sampedro C, Ríos L, Cardona J. Prevalencia de alteraciones preneoplásicas del cáncer de cuello uterino en un municipio del Norte de Antioquia-Colombia, 2008-2012. *Med Arh.* 2014;10(1):1–10.
24. Arango M. Tendencias temporales del cáncer de cuello uterino invasivo en mujeres entre 20 y 39 años en Manizales, Colombia. 2003-2018. *Revista Médica Risaralda.* 2021;27(1):21–27.
25. Arbeláez A, Carreño C, Coñazos L, Castillo A. Implementación de la nueva guía práctica clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino en mujeres de la ciudad de Cali, Colombia. *Infectio.* 2020;24(1):20–26.
26. Zhang J, Zhao Y, Dai Y, Dang L, Ma L, Yang C, et al. Effectiveness of High-risk Human Papillomavirus Testing for Cervical Cancer Screening in China. *JAMA Oncol.* 2021; 7(2):263–270.
27. Acosta S, Ibáñez E, Alfonso A, Cifuentes L, Gamba S, Mojica C, et al. Conductas de Salud y Factores de Riesgo en la Salud Sexual y Reproductiva de una Población Universitaria. *NOVA.* 2010;8(13):33–43.
28. Blatt A, Kennedy R, Luff R, Austin R, Rabin D. Comparison of cervical cancer screening results among 256,648 women in multiple clinical practices. *Cancer Cytopathol.* 2015;123(5):282–288.
29. Perkins R, Guido R, Castle P, Chelmow D, Einstein M, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020; 24(2):102–131.
30. Biesaga B, Janecka A, Mucha A, Adamczyk A, Szostek S, Słonina D, et al. HPV16 detection by qPCR method in relation to quantity and quality of DNA extracted from archival formalin fixed and paraffin embedded head and neck cancer tissues by three commercially available kits. *J Virol Methods.* 2016; 236:157–163.
31. Božić L, Jovanović T, Šmitran A, Janković M, Knežević A. Comparison of HPV detection rate in formalin-fixed paraffin-embedded tissues of head and neck carcinoma using two DNA extraction kits and three amplification methods. *Eur*

32. Schwarz G, Sánchez C, Moreno N, Morató M, Martín S, Javierre A, et al. Infectious Disease Prevention Group. Update on vaccines, 2020. *Aten Primaria*. 2020; 52 (2):70–92.
33. Balachandra S, Kusin S, Lee R, Blackwell J, Tiro J, Cowell L, et al. Blood-based biomarkers of human papillomavirus–associated cancers: A systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2021;127(6):850–64.
34. Trigg R, Martinson L, Parpart-Li S, Shaw J. Factors that influence quality and yield of circulating-free DNA: A systematic review of the methodology literature. *Heliyon*. 2018;4(7):1-24.

Diseño y desarrollo de un ambiente virtual de aprendizaje en ventilación mecánica con práctica teleoperada -VENTYLAB-

Design and development of a virtual learning environment in mechanical ventilation with teleoperated practice -VENTYLAB-

Gloria Isabel Toro Córdoba¹, Fanny Constanza Gomez Villareal², Jose Isidro García Melo³

Resumen

Introducción. En el contexto de la pandemia Covid-19 y por las restricciones de distanciamiento físico, las universidades se vieron motivadas a configurar métodos de enseñanza alternativos para facilitar la formación de los profesionales de la salud. **Objetivo.** Describir las consideraciones pedagógicas para el diseño y desarrollo de un ambiente virtual de aprendizaje integrado con tecnología de un Laboratorio remoto para propósitos de práctica en la formación de profesionales de la salud sobre temas de ventilación mecánica. **Metodología.** En una variación del modelo ADDIE de diseño instruccional y a partir del análisis del contexto, necesidades y revisión de experiencias previas, se diseñan los elementos pedagógicos para la integración de un Ambiente Virtual de Aprendizaje y un sistema de emulación de la mecánica ventilatoria en un entorno llamado Ventylab. **Resultados.** Desarrollo de un ambiente para la formación de profesionales de la salud, diseñado para que el estudiante aplique el conocimiento sobre fisiopatología cardiopulmonar en la operación de un sistema de ventilación mecánica invasiva. El ambiente considera los recursos educativos, actividades de aprendizaje, comunicación, evaluación e interacción con el laboratorio remoto. **Conclusión.** El trabajo interdisciplinar para la propuesta pedagógica representó un reto de comunicación y ensamblaje de diferentes saberes. Este trabajo abre puertas para la reflexión hacia la posibilidad de nuevas prácticas de docencia en la formación universitaria sobre temas de ventilación mecánica, así como de aplicación metodológica en otras áreas de conocimiento que requieran práctica.

1. Universidad del Valle, Facultad de Salud, Dpto Medicina Física y Rehabilitación, Cali, Colombia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2223-9042>

2. Universidad del Valle, Centro de Innovación Educativa Regional Sur, Cali, Colombia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9315-2932>

3. Universidad del Valle, Facultad de Ingeniería, Dpto Ing Mecánica, Cali, Colombia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1672-7768>

Correspondencia: gloria.toro@correounivalle.edu.co

► DOI: <https://doi.org/10.22490/24629448.6925>

Recibido: 02/01/2023
Aceptado: 15/02/2023

Palabras claves: educación, respiración artificial, laboratorios, tecnologías de la información, interfaz usuario-computador

Abstract

Introduction. In the context of the Covid-19 pandemic and due to physical distancing restrictions, universities were motivated to set up alternative teaching methods to facilitate the training of health professionals. **Objective.** To describe the pedagogical considerations for the design and development of a virtual learning environment integrated with technology from a remote laboratory for practical purposes in the training of health professionals on mechanical ventilation issues. **Methodology.** It is based on a variation of the ADDIE model of instructional design, on which from the analysis of the context, needs and the review of previous experiences, the pedagogical elements are designed for the integration of a Virtual Learning Environment and an emulation system of ventilatory mechanics in an environment called ventilab. **Results.** Development of an environment for the training of health professionals, designed for the student to apply knowledge of cardiopulmonary pathophysiology in the operation of an invasive mechanical ventilation system. The environment considers educational resources, learning activities, communication, evaluation and interaction with the remote laboratory. **Conclusion.** The interdisciplinary work for the pedagogical proposal represented a challenge of communication and assembly of different knowledge. This work opens doors for reflection towards the possibility of new teaching practices in university education on issues of mechanical ventilation, as well as methodological application. in other areas of knowledge that require practice.

Keywords: education, artificial respiration, laboratories, information technology, user-computer interface.

Introducción

La pandemia ocasionada por el Covid -19 ha dejado una huella en la educación. La irrupción de este peligroso virus a nivel mundial implicó el cierre físico parcial o total de la mayoría de instituciones educativas para adoptar distanciamiento físico

como medida para disminuir el contagio. Esta situación hizo que las universidades configuraran métodos de enseñanza alternativos durante la contingencia, pasando de modelos presenciales a modelos mediados por tecnología. En particular, los abordajes de mediación tecnológica soportados en ambientes virtuales de aprendizaje y video-

conferencias, tomaron gran relevancia en ese momento, permitiendo que profesores y estudiantes interactuaran de forma virtual.

En particular los Ambientes Virtuales de Aprendizaje (AVA) entendidos como plataformas educativas que agrupan herramientas para fines docentes y que permiten la creación y gestión de cursos completos a través de internet, adquirieron especial protagonismo durante la pandemia, pues se convirtieron en el escenario para gestionar los desarrollos teóricos, aplicados y de indagación. Las experiencias han mostrado mayor apropiación por parte de los docentes de las herramientas disponibles en los AVA, propiciando la disposición de recursos en diversos formatos y propuestas de actividades de aprendizaje involucrando diversas herramientas colaborativas y evaluativas (1).

Sin embargo, aunque se reconocen los beneficios obtenidos a partir del aprovechamiento de los AVA durante la contingencia, en varias ocasiones no fue suficiente. En particular, una de las circunstancias que afectó mayormente la formación de los estudiantes de áreas como ciencias, salud e ingeniería, fue el cierre total o el acceso restringido a los laboratorios de práctica e investigación. Muchas actividades de laboratorio debieron suspenderse debido a las restricciones de aforo. Dado que en el proceso formativo los laboratorios son parte de la estrategia que crea espacios y actividades para la integración de la teoría con

la práctica, las instituciones educativas tuvieron que repensar sus metodologías para continuar con las actividades de formación.

En particular la formación de profesionales de las áreas de la salud relacionadas con enfermedades respiratorias, tuvieron que enfrentar retos importantes durante la pandemia. Debido al creciente número de pacientes Covid 19 en busca de tratamiento, se hizo evidente la necesidad de fortalecer las capacidades de los profesionales en el manejo y tratamiento de enfermedades respiratorias, específicamente en torno a la ventilación mecánica, por ser esta una de las principales alternativas terapéuticas adoptada. Sin embargo, dado que los ambientes de práctica presencial hospitalaria representan mayor riesgo de contagio debido a la posible contaminación de los espacios, la formación de estos profesionales implica un gran riesgo.

Como estrategia para facilitar la incorporación de las prácticas en la ventilación mecánica, se emprendió un proyecto para la creación de un espacio mediado por tecnología, que permitiera fortalecer la formación de profesionales en esa área de urgente demanda, disminuyendo los riesgos de contagio entre los participantes. El espacio de práctica seleccionado fue un laboratorio remoto. A partir de esta posibilidad, el proyecto se apoyó en avances tecnológicos previos, para plantear la integración de un emulador en ventilación mecánica con un AVA, con el propósito de

servir de plataforma de aprendizaje. Las consideraciones pedagógicas para la integración de estos dos ambientes se presentan en este trabajo.

La formación y los Ambientes Virtuales de Aprendizaje (AVA)

Los AVA han ampliado su popularidad en todo el mundo debido a las ventajas asociadas con la no dependencia temporal y geográfica en el proceso de aprendizaje, el rol activo del estudiante, la interactividad en diversos espacios, y la flexibilidad del estudiante para seguir una ruta formativa según su ritmo y necesidades (2).

En la formación en salud, el aprovechamiento de los AVA se realiza generalmente a través de plataformas de gestión de aprendizaje (LMS o campus virtual) para cursos o módulos que combinan la modalidad presencial y virtual. En una revisión de 14 estudios, Klimova (3) encontró experiencias que sostienen que el aprendizaje online contribuye por un lado, a una mejor articulación entre el conocimiento y la práctica médica y, por otro, que potencia la comunicación interprofesional. L'Engle y otros (4), sostienen que la formación virtual puede mejorar la prestación de servicios y el alcance de los programas de promoción de la salud, especialmente en países en desarrollo, debido a la posibilidad de capacitar recurso humano geográficamente disperso, reduciendo costos.

A pesar de las reconocidas ventajas de los AVA, existen sin embargo importantes desafíos didácticos relacionados con cada área de conocimiento. Por ejemplo, con la planeación de actividades de intercambio comunitario para estudiantes de trabajo social, o espacios de práctica para estudiantes de ingeniería o ciencias, o prácticas basadas en problemas reales para estudiantes de derecho o ciencias de la salud. En este sentido, dichas áreas normalmente diseñan actividades presenciales de práctica que apoyan a la formación virtual. Sin embargo, cada vez más, se incorporan espacios mediados por tecnologías digitales, como son los laboratorios virtuales y remotos descritos a continuación.

Laboratorios remotos y virtuales

Los laboratorios son entendidos en educación como lugares equipados con los medios necesarios para llevar a cabo experimentos, investigaciones o trabajos de carácter científico o técnico. Son considerados un elemento clave especialmente en la formación de ciencias e ingeniería y cada vez más en otras áreas. Aunque los laboratorios tradicionales in situ son los más utilizados, gracias a los avances tecnológicos, los laboratorios virtuales y remotos son cada vez más una alternativa.

Un laboratorio virtual se construye como una simulación creada a partir de modelaciones matemáticas, buscando reproducir el comportamiento de equipos y situaciones

reales. Sin embargo, al ser un modelo de software, una desventaja apunta a la posibilidad de contener versiones simplificadas de los equipos y actividades de experimentación, disminuyendo así las oportunidades de aprendizaje, de cara a las interacciones con equipos reales.

Los laboratorios remotos a su vez, ofrecen la posibilidad de acceso a la experimentación con equipos e instrumentos reales sobre componentes reales. [...] son laboratorios accesibles de forma remota a través de una red, en los cuales la interacción con los dispositivos físicos reales se lleva a cabo mediante sensores e instrumentación (5). Hacen uso de webcam, micrófonos u otros elementos de hardware específico, así como de un software que permite controlar el comportamiento de los equipos necesarios para llevar a cabo las actividades de experimentación. Dicha experimentación al realizarse con elementos reales (así sea por vía remota) es vista como un valor agregado para el aprendizaje de los estudiantes (6).

Entre los beneficios y desafíos de la era de los laboratorios mediados por tecnología, varios autores (6, 7) destacan:

- En comparación con los laboratorios tradicionales, los laboratorios remotos y virtuales pueden ser utilizados por un mayor número de estudiantes, incluso a través de diferentes instituciones, reduciendo costos y ampliando cobertura.

- Los laboratorios son accesibles para los estudiantes en múltiples horarios y desde cualquier lugar, ofreciendo más autonomía y libertad para realizar sus prácticas.
- Al aumentar el número de estudiantes, es posible recopilar y analizar mayor cantidad de datos y resultados.
- Al contar con más oportunidades de interacción con los equipos y actividades de práctica, los estudiantes tienen más oportunidades de profundizar en la comprensión de sus aprendizajes.
- Siendo que durante las prácticas reales podrían eventualmente existir riesgos de manipulación peligrosa por parte de los estudiantes ocasionando accidentes de seguridad o afectación de los equipos, en los laboratorios remotos y virtuales esta barrera desaparece.

La revisión de la literatura muestra que en las áreas de la salud el uso de laboratorios remotos con fines educativos no es muy frecuente. Sin embargo, algunas experiencias recientes están relacionadas con la práctica a distancia en temas de microbiología y parasitología médica (8), así como en cinética enzimática (9).

Material y métodos

Consideraciones pedagógicas

El abordaje metodológico para el diseño del ambiente de formación en Ventilación mecánica teleoperada se basó en el modelo genérico de diseño instruccional ADDIE - Análisis, Diseño, Desarrollo, Implementación, Evaluación - incorporando la estrategia de Prototipado Rápido en la cual

las etapas del diseño se abordan a manera de espiral, creando un ciclo continuo diseño-evaluación a lo largo del proyecto (10). El proceso de construcción arranca con la creación de un prototipo a escala con las características de la propuesta de formación, y de ahí se inicia un proceso de ajuste progresivo hasta lograr el producto deseado. Las consideraciones pedagógicas para cada etapa se mencionan en la tabla 1 y posteriormente se explican las más relevantes.

Tabla 1. Consideraciones pedagógicas diseño instruccional Ventylab

Etapas de diseño VENTYLAB	Consideraciones pedagógicas
Análisis	Características de la formación en Ventilación Mecánica
	Necesidades del contexto
	Conveniencia de interacción directa
Diseño didáctico	Oportunidad de integración AVA y Lab remoto
	Metodologías activas centradas en actividades
	Estrategia de casos clínicos de estudio
Desarrollo de recursos	Recursos digitales que soporten las actividades de aprendizaje
	Parámetros para la práctica de casos clínicos
Implementación	Recursos educativos usables y de fácil acceso
	Interacción con Lab Remoto diferenciado por rol
	Herramientas colaborativas estudiantes - profesores
Evaluación	Permanente a lo largo del diseño en grupos interdisciplinarios

La formación profesional en ventilación mecánica (VM)

Las enfermedades pulmonares son tratadas por profesionales especializados que procuran mejorar los síntomas y retrasar la progresión de las patologías, llevando al

paciente a conseguir su máxima capacidad física y funcional. Diversos trabajos relatan experiencias de rehabilitación y situaciones condicionantes (11, 12).

La ventilación mecánica es una alternativa terapéutica que permite garantizar un

soporte ventilatorio a los pacientes que se encuentran en estado crítico padeciendo de insuficiencia respiratoria. El objetivo de la VM es dar soporte a la función respiratoria hasta la reversión total o parcial de la causa que originó la disfunción, teniendo como pilares fundamentales mejorar el intercambio gaseoso, evitar la injuria pulmonar y disminuir el trabajo respiratorio (13).

Por el carácter interdisciplinar de los grupos que intervienen en el cuidado de pacientes críticos a nivel cardiorespiratorio, los profesionales de la salud responsables de la ventilación mecánica deben contar con bases sólidas en el contexto teórico práctico para desempeñarse con idoneidad (14). En este sentido, la formación de los aspectos de la VM ofrecida a los estudiantes y profesionales de la salud (terapeutas respiratorios, anestesiólogos intensivistas, terapeutas de cuidado intensivo, médicos generales asistenciales de UCI) tiene un componente teórico amplio, y su componente práctico se realiza normalmente en instalaciones hospitalarias a través del apoyo de la industria médica.

De acuerdo con Pinzón Aldana (14) la formación en temas de ventilación mecánica se debe abordar como práctica para los terapeutas respiratorios en el marco de una estrategia educacional participativa que incrementa el conocimiento, en lugar de una estrategia pasiva que conduzca a que los aprendices manejen la tecnología de forma mecánica. En este sentido, recomienda la

inclusión de diversos contextos de aprendizaje que favorezcan la interacción y el acceso al conocimiento a través de problemas, así como prácticas clínicas en contextos de asistencia real, prácticas con la VM en medicina crítica, evaluación objetiva estructurada y la simulación como parte de las metodologías. Es decir, el tipo de actividades de experimentación que se debe realizar para alcanzar los objetivos de aprendizaje esperados son eminentemente prácticas. En otras palabras, “actividades de aprendizaje experiencial, donde la habilidad práctica sea el objetivo” (15), buscando que los estudiantes se familiaricen con el uso de procedimientos y equipos médicos.

A partir de la pandemia, y ante la necesidad de profesionales calificados en temas de VM, se incrementó el ofrecimiento online de cursos sobre estos asuntos, soportados en contenidos multimedia. Algunos de los cursos incluyen análisis de casos clínicos elaborados por expertos en terapia respiratoria, vídeos explicativos de las distintas terapias y fotos de los materiales utilizados para desarrollar las diferentes técnicas. En general, los cursos se ofrecen como actualización a los profesionales de la salud y como apoyo a los médicos no pertenecientes a las unidades de terapia intensiva. También, al personal de la salud vinculado con las áreas de cuidado crítico. Los cursos pretenden ayudar a entender mejor los conceptos básicos de la VM y a asistir al paciente que recibe soporte ventilatorio (16-18).

Dado que estos cursos no ofrecen práctica directa con equipos, algunos de ellos advierten que la información provista no pretende ser un consejo médico de diagnóstico o de tratamiento, sino un complemento al conocimiento previo. Resaltan que los ventiladores deben usarse bajo la supervisión de un médico profesional con licencia.

Las consideraciones descritas motivaron a proponer una iniciativa innovadora ante el desafío de la Pandemia Covid 19, considerando las necesidades de aprendizaje a través de la práctica, naturalmente desafiantes en las ciencias de la salud. Por un lado, factores como la necesidad impuesta de distanciamiento físico; por otro, la escasez de equipos; y finalmente aspectos fundamentales como la seguridad del paciente, llevaron a la propuesta de Ventylab.

Integración de entornos

Teniendo en cuenta las necesidades de formación expuestas y la conveniencia de integrar un entorno de enseñanza que fuera más allá de la conceptualización y presentación audiovisual de las técnicas de la ventilación, se pensó en un ambiente que incluyera la práctica real. Se formularon entonces las condiciones para la implementación de una propuesta de formación que aprovechara por un lado, el potencial didáctico y pedagógico de los AVA a través de la plataforma Campus Virtual Moodle de la Universidad del Valle, y por otro, la posibilidad de interacción remota con equipos de laborato-

rio real, para lograr una experimentación y práctica segura.

Por otro lado, considerando el carácter teórico práctico del área multidisciplinar de la ventilación mecánica y el nivel de complejidad cognitiva que implica la comprensión, aplicación de conceptos, procesamiento y solución de problemas, el ambiente de aprendizaje se conformó alrededor de metodologías activas. Se entiende por metodologías activas “aquellos métodos, técnicas y estrategias que utiliza el docente para convertir el proceso de enseñanza en actividades que fomenten la participación activa del estudiante y que lleven al aprendizaje” (19). De esta forma, el abordaje pedagógico para el planteamiento de situaciones reales se realizó a través de problemas y se fundamentó en la necesidad de desplegar las capacidades cognoscitivas de los estudiantes, intentando igualmente fortalecer su personalidad (20). De ahí que Ventylab utiliza la metodología de análisis de casos clínicos como estrategia pedagógica para la interacción con el laboratorio remoto, buscando representar situaciones traídas de la realidad, con el propósito de que estudiantes y profesores trabajen y debatan sobre estas.

Resultados

Ventylab toma forma a través del desarrollo del curso “Ventilación mecánica teleoperada”. El objetivo de Ventylab es lograr que el estudiante aplique el conocimiento sobre

fisiopatología cardiopulmonar en la operación de un sistema de ventilación mecánica invasiva. El curso está dirigido a estudiantes de los programas de medicina, enfermería, fisioterapia y atención prehospitalaria, que cuentan con conocimientos previos de fisiopatología cardiovascular básica.

Los contenidos del curso, propuesta de actividades, seguimiento y recursos digitales, se gestionan mediante el Campus virtual. Este a su vez, se comunica a través de una Interfaz con el Laboratorio remoto al momento de las prácticas (Figura 1).

Ambiente virtual de aprendizaje: VentyLab

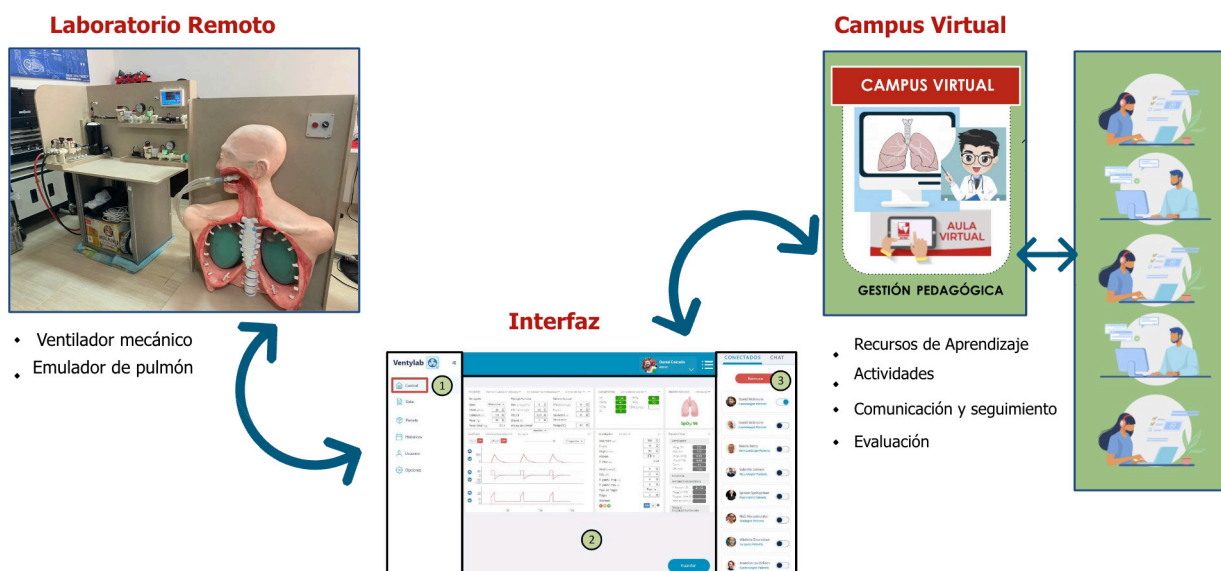


Figura 1. Ambiente virtual de aprendizaje Ventylab

El laboratorio remoto de Ventylab cuenta con dos equipos de emulación: el primero, denominado emulador de ventilador mecánico, reproduce el funcionamiento de un ventilador mecánico comercial; y el segundo, denominado emulador de paciente, emula el comportamiento mecánico de la respiración de un paciente humano. Estos dos equipos son controlados y monitoreados por medio de una interfaz de usuario.

A continuación, se describen las características del curso y posteriormente la interacción con el laboratorio remoto.

Para el ambiente de formación en Ventilación Mecánica (VM) se implementó una secuencia didáctica basada en la realización de trabajos prácticos de laboratorio, mediados íntegramente por tecnología y enfocados en desarrollar capacidades en el estudiante para:

- Reconocer la importancia de la VM no sólo como un instrumento para mejorar la oxigenación y ventilación, sino para mejorar el confort del paciente, restringiendo el daño inducido por el ventilador.
- Asociar conceptos avanzados sobre la fisiología y la fisiopatología aplicados en la VM
- Identificar el funcionamiento básico del hardware y la programación básica del software de un ventilador convencional
- Aplicar las habilidades de programación y ajuste del ventilador mecánico en el abordaje simulado de pacientes

perioperatorios y con patología pulmonar crítica

- Apropiar las nuevas tecnologías para la evaluación y diagnóstico del paciente crítico en ventilación mecánica

Estructura del ambiente de aprendizaje

La propuesta de formación “Ventilación mecánica teleoperada” está estructurada en seis módulos que conducen al estudiante hacia los temas y actividades que desarrollan las competencias propuestas. Los módulos con sus respectivos resultados de aprendizaje se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Módulos de formación “Ventilación mecánica teleoperada”

Módulo	Tema	Resultados de aprendizaje
1	La ventilación mecánica en el tiempo	Reconoce la historia y evolución de la ventilación mecánica, reconociendo las opciones terapéuticas de esta práctica.
2	Pensando la ventilación mecánica desde la fisiología	Asocia conceptos avanzados sobre la fisiología y fisiopatología aplicados en la ventilación mecánica Identifica el funcionamiento básico del hardware y la programación básica del software de un ventilador convencional.
3	Aprendiendo a programar un ventilador	Aplica habilidades de programación en parámetros ventilatorios y ajustes del ventilador mecánico, en simuladores de pacientes perioperatorios y con patología pulmonar crítica.
5	Retirando al paciente de la ventilación mecánica	Reconoce las condiciones clínicas que indiquen la decisión de destete y extubación junto con el tratamiento para la debilidad muscular adquirida en UCI
6	Innovación y tecnología en ventilación mecánica	Explora las nuevas tecnologías en ventilación mecánica que contribuyen a la toma de decisiones clínicas y al seguimiento de pacientes críticos

Cada uno de los módulos se accede desde la página de apertura del curso (Figura 2)



Figura 2. Página de apertura del curso y acceso a los módulos

Metodología estudio de casos clínicos

Una vez el estudiante se aproxima al monitoreo gráfico de la ventilación mecánica y al funcionamiento del hardware y software de un ventilador convencional, es introducido a la dinámica de los casos clínicos. Los casos se presentan al estudiante sobre pacientes hipotéticos simulados en el emulador de paciente, a partir de complicaciones iniciales que evolucionan hacia diferentes situaciones de complejidad. El estudiante se enfrenta al seguimiento del caso a través de cuatro momentos:

- Momento 1 - Revisión del material de estudio disponible previo al caso
- Momento 2 - Familiarización individual de la historia clínica del paciente

que incluye antecedentes, enfermedad actual, diagnóstico médico, situaciones de evolución, parámetros del ventilador (cuando aplica) e indicadores de laboratorio clínico

- Momento 3 - Respuesta a interrogantes planteados. Los estudiantes en grupos de trabajo de 3 personas, analizan el caso y responden los interrogantes planteados. El propósito de los grupos no es llegar inmediatamente a consensos o respuestas únicas, sino tener la oportunidad de debatir y profundizar en los aspectos del caso y expresar dudas e inquietudes al respecto, ante los cuales el docente sin involucrarse en el grupo interactúa para moderar las discusiones. En ese momento los estudiantes proponen conductas relaciona-

das con tratamientos y ajustes a los parámetros del ventilador. Los ajustes se realizan en interacción remota con el ventilador y los estudiantes observan y evalúan los cambios observados en la ventilación del paciente. Este momento se realiza con la compañía de un instructor de laboratorio

- Momento 4 - socialización y realimentación de la experiencia - A través de diferentes mecanismos de interacción, los estudiantes presentan y argumentan sus propuestas. Para los casos de baja complejidad se recurre a carteles digitales y foros moderados por el docente. Para los casos más complejos, se busca mayor acercamiento al raciocinio para la adecuada toma de

decisiones, a través de encuentros sincrónicos por videoconferencia con la participación de expertos en el manejo de pacientes críticos. Esta estrategia da la posibilidad de discutir en mayor profundidad los aspectos relacionados con la programación de la ventilación mecánica. Este momento es de gran importancia ya que el estudiante se cuestiona sobre lo que ha aprendido a partir del análisis del problema y cómo puede llegar a aplicarlo en su trabajo. Igualmente identifica generalizaciones y buenas prácticas para cada caso.

Los casos clínicos propuestos en Ventylab para el análisis y prácticas, se presentan en la Tabla 3

Tabla 3. Casos clínicos de análisis y práctica

Caso	Diagnóstico médico principal	Situaciones de evolución para práctica
Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)	Septicemia de origen urinario	7
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	Exacerbación de EPOC. Inminencia de falla ventilatoria.	1
Obstrucción de Vía Aérea	Evento cerebrovascular isquémico.	3
Síndrome Respiratorio del Adulto (SDRA) secundario a sepsis de origen pulmonar.	Sepsis y SDRA	4

Acerca de las actividades

Las actividades que acompañan la propuesta pedagógica buscan privilegiar los espacios de interacción y comunicación entre los profesores y estudiantes, y están orientadas a promover la formulación de

interrogantes, contrastar los conocimientos e hipótesis, estimular el aprendizaje autónomo, plantear relaciones con situaciones reales y generar la exploración de nuevos contenidos.

Las actividades se agrupan de la siguiente forma:

- Actividades de reflexión - se realizan a través de Foros para facilitar la discusión. Cada módulo del curso cuenta con un espacio de reflexión activa que levanta cuestionamientos, opciones, y análisis, a través de los cuales es posible manifestar dudas, socializar experiencias relacionadas con la ventilación mecánica y debatir sobre los componentes de la ventilación, la programación, así como analizar colaborativamente los casos clínicos.
- Actividades de interacción sincrónica con los profesores y expertos invitados - quienes presentan las temáticas del curso tales como historia de la ventilación mecánica, análisis de situaciones clínicas, el ventilador y sus partes entre otros. Los expertos presentan sus experiencias y guían el análisis de los casos de estudio, para ampliar con sus observaciones, el nivel de profundidad y relevancia en las soluciones propuestas por los estudiantes.- Estas actividades se realizan a través de herramientas de videoconferencia.
- Actividades colaborativas - son realizadas a través de un tablero electrónico en el cual los estudiantes adjuntan contenido multimedia. Tiene la ventaja de visualizar en un solo ambiente tipo “cartelera” todas las contribuciones. En el curso esta herramienta se utiliza como mecanismo de integración entre los estudiantes y para compartir recursos.
- Actividades de práctica remota - se desarrollan en grupos y constituyen el centro de la interacción con el laboratorio remoto. En estas actividades los estudiantes acceden al laboratorio a través de la interfaz y desarrollan las tareas relacionadas con las situaciones clínicas analizadas. Esto incluye exploración de los equipos, ajuste de los parámetros del ventilador, lectura y monitoreo gráfico correspondientes a la evolución de los casos clínicos de estudio, análisis de criterios para el destete y extubación, así como acciones relacionadas con eventos de debilidad muscular adquirida en UCI, entre otros.
- Actividades de evaluación - se realizan de dos formas: por un lado, como actividades de autoevaluación a través de cuestionarios que permiten que cada estudiante verifique el nivel de comprensión alcanzado en los diferentes temas. El curso propone autoevaluaciones en temas teóricos relacionados con la historia de la ventilación mecánica y fisiología aplicada a la ventila-

ción. Por otro lado, las actividades de evaluación formativa y sumativa se realizan a lo largo de los seis módulos verificando que los estudiantes hayan completado las prácticas de laboratorio y trabajos de análisis de casos clínicos en grupo.

Interacción con el Laboratorio remoto

La principal característica del laboratorio remoto es que su funcionamiento mecánico es real y permite la visualización e interacción con una interfaz semejante a la de los ventiladores convencionales (Figura 3).

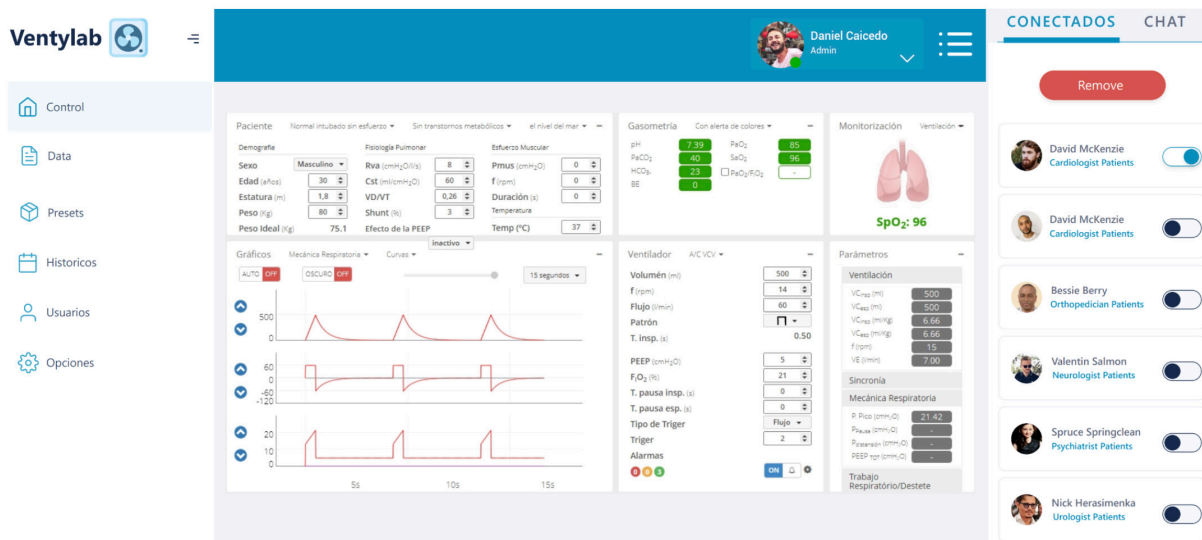


Figura 3. Interfaz de usuario de Ventylab

La interfaz del laboratorio se diseñó según la estrategia pedagógica, para permitir al profesor configurar las prácticas y casos clínicos, y al estudiante practicar en un ambiente similar al de un ventilador real. Adicionalmente, los profesores y estudiantes tienen la posibilidad de ver y escuchar los equipos emuladores a través de una cámara controlada por un servidor de video-streaming y manipulada para observar las partes más relevantes de la práctica.

Los profesores pueden realizar las siguientes funciones:

- Visualizar todas las variables medidas por el emulador del ventilador mecánico y del emulador de pulmón.
- Visualizar todas las gráficas generadas.
- Modificar los parámetros de funcionamiento del emulador ventilador mecánico.
- Visualizar todas las variables calculadas especializadas.
- Seleccionar qué variables calculadas especializadas pueden ser visualizadas por los estudiantes.

- Establecer, almacenar y cargar en el sistema, los parámetros de funcionamiento del emulador de paciente.
- Establecer permisos de configuración del ventilador mecánico a los estudiantes.
- Visualizar, descargar y eliminar los historiales de prácticas.

Los estudiantes interactúan con la interfaz de Ventylab para realizar las siguientes funciones:

- Visualizar todas las variables medidas por el emulador de ventilador mecánico.
- Visualizar todas las gráficas generadas.
- Modificar los parámetros de funcionamiento del emulador de ventilador mecánico bajo permiso previo por parte de un usuario administrador o profesor.
- Visualizar las variables calculadas especiales que indique el usuario administrador o profesor.
- Descargar el historial de prácticas que ha desarrollado.

La interfaz de Ventylab cuenta con un chat, en el cual los profesores y estudiantes intercambian ideas y resuelven dudas.

Con el propósito de disponer del ambiente que habilita la actividad del laboratorio, se crea en el Campus virtual una sección llamada Laboratorio Remoto donde el estudiante encuentra la guía de uso del laboratorio, la agenda de prácticas y un enlace que da acceso a la interfaz descrita.

Discusión

El ambiente de formación Ventylab se implementa sobre una plataforma de gestión de aprendizaje (LMS) englobada como un ambiente de formación. Los LMS, se enfocan en la entrega de aprendizaje en línea tanto de forma asincrónica como sincrónica y brindan posibilidades para organizar material educativo digital, mensajería instantánea, publicaciones, tareas, seguimiento del progreso de los estudiantes, servicios de blog y otros (21). Se reconoce en estos ambientes la capacidad de centrar los intereses y posibilidades del estudiante, así como la oportunidad de trabajo colaborativo y de representación de información a través de múltiples medios (22-24).

El aprendizaje autónomo asimilado a este tipo de plataformas que potencian la interacción, el acompañamiento docente y el trabajo colaborativo, se hace efectivo a partir de un proceso de implementación guiado por objetivos concretos para cada módulo (25). De esta manera, Ventylab a partir del análisis del contexto, necesidades de formación y perfil del profesional de la

ventilación mecánica, hace una propuesta de objetivos centrados en competencias, actividades y prácticas, que buscan crear capacidad para aplicar el conocimiento sobre fisiopatología cardiopulmonar en la operación de un sistema de ventilación mecánica invasiva.

En casos de éxito de laboratorios remotos analizados en la revisión de literatura para este trabajo, se identificó como elemento recurrente, la integración de los laboratorios a cursos, donde el laboratorio remoto hace parte de las estrategias y recursos de aprendizaje disponibles para que los estudiantes alcancen las metas de aprendizaje deseadas (6, 7, 26). Aunque ciertamente la interacción directa con el equipamiento de un laboratorio in situ aporta una experiencia difícil de igualar, la experimentación con elementos reales -así sea por vía remota- es vista como un valor agregado para el aprendizaje de los estudiantes (6).

La práctica con el laboratorio remoto de Ventylab se enfoca en la intervención de casos clínicos como principal estrategia pedagógica. En el marco del aprendizaje basado en problemas, el estudio de casos desde diferentes enfoques y métodos, es frecuentemente utilizado en las ciencias de la salud. El caso-problema sirve al estudiante como punto de partida para enfrentar la toma de decisiones y para apropiarse del conocimiento relevante requerido para comprender y resolver el problema (27). De igual forma, como en la práctica simulada, la experien-

cia a través del laboratorio remoto permite a los estudiantes desarrollar y dominar competencias básicas, así como promover la colaboración interdisciplinar y las habilidades de comunicación (28), proyectándose como una aplicación de telesalud (29).

Otros desafíos importantes que se presentan al implementar un laboratorio remoto con fines educativos, tienen que ver con la comunicación entre profesores y estudiantes (30). Por un lado, es necesario integrar la información obtenida por los equipos y presentarla de forma sencilla e intuitiva, para que pueda ser entendida y aplicada por los docentes y estudiantes durante las prácticas. Por otro lado, es necesario lograr que el acompañamiento del docente esté presente y disponible de forma constante para guiar a los estudiantes durante el trabajo en el laboratorio. En este sentido, es preciso un abordaje que medie entre la presencia sincrónica del profesor y la flexibilidad de horarios y acceso de los estudiantes

Conclusiones

Ante la necesidad de fortalecer la formación de profesionales de la salud en temas de ventilación mecánica durante la pandemia Covid-19, la implementación de un AVA integrado con un laboratorio remoto cumple una doble función: por un lado, mantiene las condiciones de distanciamiento físico requeridas, y por otro, ofrece la oportunidad de práctica en equipos reales

de forma segura. Esta integración se constituyó en un ambiente de formación virtual con práctica teleoperada llamado Ventylab.

El presente trabajo muestra las consideraciones de contexto y pedagógicas para el diseño instruccional del ambiente “Ventylab: Ventilación mecánica teleoperada”, en una propuesta que une las fortalezas educativas de los ambientes virtuales de aprendizaje y los laboratorios remotos. El trabajo interdisciplinar realizado para esta construcción, representó un reto de comunicación y ensamblaje de diferentes saberes para crear un nuevo conocimiento. En este sentido, la apertura hacia diversos enfoques disciplinares (ingeniería, medicina, educación, diseño) respetando las fortalezas de cada uno y la alineación hacia el objetivo común, fueron fundamentales para lograr identificar los requerimientos pedagógicos y tecnológicos, así como la dinámica de la participación colaborativa.

Aunque la experiencia de diseño y desarrollo del ambiente virtual de aprendizaje y el uso del laboratorio remoto Ventylab se planteó como alternativa para aportar a la formación y práctica en momentos de la contingencia Covid-19, se abre la perspectiva de aprovechamiento de este abordaje para otras áreas de conocimiento que profundizan en la práctica y experimentación tales como ciencias e ingeniería.

La práctica sobre laboratorios remotos puede trabajarse como complemento a la

experimentación real o como alternativa en la perspectiva de la formación virtual, ampliando el diseño pedagógico mediado hacia disciplinas tradicionalmente con enfoque presencial. La puesta en marcha y evaluación de la experiencia formativa de la presente implementación, será reportada en otro artículo de divulgación.

La elaboración de la propuesta de formación se apoyó en el marco metodológico de diseño instruccional ADDIE que considera no solo un riguroso análisis de las necesidades educativas y del contexto, sino también la definición de objetivos formativos claros y de una estrategia pedagógica que conduzca a los logros esperados. De ahí que en el marco de las metodologías activas que privilegian el papel protagónico del estudiante en el proceso formativo, se diseña una secuencia de casos clínicos para fortalecer la capacidad de análisis y toma de decisiones del estudiante en situaciones similares a las reales.

Este trabajo abre puertas para la reflexión hacia la posibilidad de nuevas prácticas de docencia en la formación universitaria sobre temas de ventilación mecánica, así como sobre las competencias tecnológicas y pedagógicas necesarias en los docentes para aprovechar este tipo de ambientes. Cabe resaltar igualmente, que el uso de estos ambientes pretende favorecer por un lado la práctica necesaria para la apropiación de nuevo conocimiento disciplinar, así como el desarrollo de competencias tecnológicas y comunicativas en los estudiantes, a través

de las actividades que se plantean de manera colaborativa virtual.

Agradecimientos: Los autores expresan su agradecimiento a los profesores Esther Wilches, Andrés Fabricio Caballero y Andrés Mauricio Valencia por sus aportes disciplinares en las áreas de medicina e ingeniería.

Declaración Conflicto de intereses: Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses.

Financiación: La presente investigación recibió financiación de la “Convocatoria Interna 2020 para contribuir al conocimiento y mitigación de los efectos de la pandemia de COVID-19”, realizada por la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Referencias

1. Torras Virgili M E. Emergency Remote Teaching: las TIC aplicadas a la educación durante el confinamiento por COVID-19. IJTEL. 2021. Disponible en: <https://revistas.uma.es/index.php/innoeduca/article/view/9079>
2. Panigrahi R, Srivastava P R, Sharma D. Online learning: adoption, continuance, and learning outcome—A review of literature. International Journal of Information Management. 2018; 43, 1–14, ISSN 0268-4012, <https://doi.org/10.1016/j.ijinfomgt.2018.05.005>
3. Klimova B. The use of eLearning in medical education and healthcare practice—A review study. Online Engineering & Internet of Things, 2018; 933-939.
4. L'Engle K, Raney L, D'Adamo M. mHealth resources to strengthen health programs. Global Health: Science and Practice. 2014; 2(1), 130-131.
5. García Loro F. Evaluación y aprendizaje en laboratorios remotos: propuesta de un sistema automático de evaluación formativa aplicado al laboratorio remoto VISIR. Universidad Nacional de Educación a Distancia (España). Escuela Internacional de Doctorado. Programa de Doctorado en Tecnologías Industriales. 2018
6. Calvo I, Zulueta E, Gangoiti U, López J. Laboratorios remotos y virtuales en enseñanzas técnicas y científicas, Ikastorratza, e-Revista de didáctica. 2008; ISSN-e 1988-5911, Nº. 3
7. Grodotzki J, Ortelt T R, Tekkaya A E. Remote and virtual labs for engineering education 4.0: achievements of the ELLI project at the TU Dortmund University. Procedia manufacturing. 2018; 26, 1349-1360.
8. Mar-Cornelio O, Bron-Fonseca B, Gulín-González J. Sistema de Laboratorios Remoto para el estudio de la Microbiología y Parasitología Médica. Revista Cubana de Informática Médica. 2020; 12(2).
9. Bhattacharjee A, Johnson E, Perez-Pinera P, Jensen K. Development and implementation of a remote enzyme kinetics laboratory exercise. Journal of microbiology & biology education. 2022; 23(1), e00286-21.
10. Sharif A, Cho S. Diseñadores instruccionales del siglo XXI: cruzando las brechas perceptuales entre la identidad, práctica, impacto y desarrollo profesional. RUSC. Universities and Knowledge Society Journal. 2015; vol. 12, no 3, p. 72-86.
11. Betancourt-Peña J, Muñoz-Erazo B, Hurtado-Gutiérrez H. Efecto de la rehabilitación pulmonar en la calidad de vida y la capacidad funcional en pacientes con secuelas de tuberculosis. NOVA. 2015; 13(24), 47-54. Disponible en: <https://doi.org/10.22490/24629448.1716>
12. Acero J, Ceballos P, Ramirez A, Escobar F. Determinantes Sociales de la falta de Adherencia al Tratamiento de la Tuberculosis en migrantes venezolanos en Colombia, 2018-2019. NOVA. 2022; 20(38). Disponible en: <https://doi.org/10.22490/24629448.6185>
13. Gutiérrez Muñoz F. Ventilación mecánica. Acta médica peruana. 2011; 28(2), 87-104.
14. Pinzón Aldana M L. Formación integral de los terapeutas respiratorios del Hospital Militar Central en Ventilación Mecánica. 2017. Disponible en <http://hdl.handle.net/10654/16131>

15. Bhute V J, Inguva P, Shah U, Brechtelsbauer C. Transforming traditional teaching laboratories for effective remote delivery—a review. *Education for Chemical Engineers*. 2021; 35, 96-104.
16. ACMC- Asociación Colombiana de Medicina Crítica. Curso de actualización en ventilación mecánica. [Internet]. [Consultado 3 Jun 2022]. Disponible en: <http://www.amci.org.co/22-noticias-cientificas/454-curso-de-actualizacion-en-ventilacion-mecanica>
17. edX. Ventilación mecánica para pacientes con COVID-19. [Internet]. [Consultado 28 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.edx.org/es/course/respiracion-mecanica-para-covid-19>
18. Universidad CES. Curso ventilación mecánica para adultos Online. [Internet]. [Consultado 20 Ago 2022] . Disponible en: <https://www.ces.edu.co/educacion-continua/curso/curso-ventilacion-mecanica-para-adultos-online/>
19. Labrador Piquer M J, Andreu Andrés M Á, de Vera C. Metodologías activas. Ediciones Universidad Politécnica de Valencia. 2008.
20. Azcuy Lorenz L M, Nápoles Crespo E, Infantes Quiles L, Rivero Rivero M, Ramírez Varona R. Algunas consideraciones teóricas acerca de la Enseñanza Problemática. *Humanidades Médicas*. 2004; 4(1), 0-0.
21. Dahlstrom E, Brooks D, Bischel J. The Current Ecosystem of Learning Management Systems in Education: Student, Faculty, and IT Perspectives. Louisville, CO: ECAR. 2014
22. Pérez L D , Miguelena R, Diallo A F. La efectividad de la formación en ambientes virtuales de aprendizaje en la educación superior. *Campus virtuales*. 2016; 5(2), 10-17.
23. Díaz Perera J J, Luna Flores M D, Salinas-Padilla H A. Curso de nivelación algebraica para incrementar el rendimiento académico en estudiantes de ingeniería en un ambiente virtual de aprendizaje. *RIDE. Revista Iberoamericana para la Investigación y el Desarrollo Educativo*. 2019; 9(18), 456-489.
24. Annan R A, Aduku L N, Kyei-Boateng S, Yuen H M, Pickup T, Pulman A, Choi S. Implementing effective eLearning for scaling up global capacity building: findings from the malnutrition elearning course evaluation in Ghana. *Global health action*. 2020; 13(1), 1831794.
25. Triana Ortiz K N, Herrera Muñoz D C, Mesa Mendoza W N. Importancia de los laboratorios remotos y virtuales en la educación superior. *Documentos De Trabajo ECBTI*. 2020; 1(1). <https://doi.org/10.22490/ECBTI.3976>
26. Viegas C, Pavani A, Lima N, Marques A, Pozzo I, Dobboletta E, Alves G. Impact of a remote lab on teaching practices and student learning. *Computers & Education*. 2018; 126, 201-216.
27. Gwee M C E. Problem-Based Learning: A Strategic Learning System Design For The Education Of Healthcare Professionals in the 21ST Century. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2009; 25: 231-239. [https://doi.org/10.1016/S1607-551X\(09\)70067-1](https://doi.org/10.1016/S1607-551X(09)70067-1)
28. INACSL Standards Committee. INACSL Standards of Best Practice: Simulation SM Simulation-enhanced interprofessional education (sim-IPE). *Clinical Simulation in Nursing*. 2016; 12(S), S34-S38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecns.2016.09.011>.
29. Millan P, Yunda P, Valencia A. Análisis de factores económicos y empresariales que influyen la Innovación Disruptiva en Telesalud. *NOVA*. 2017; 15(28), 125 - 136. <https://doi.org/10.22490/24629448.2136>
30. Bonavolontà F, D'Arco M, Liccardo A, Tamburis O. Remote laboratory design and implementation as a measurement and automation experiential learning opportunity. *IEEE Instrumentation & Measurement Magazine*. 2019; 22(6), 62-67.

Gobernanza territorial para la salud en Medellín y el cuidado comunitario frente a la COVID-19

Territorial governance for health in Medellin and community care in the face of COVID-19

Kathleen Chavarria-Guzmán¹, Eliana Martínez-Herrera²,
David Hernández-Carmona³, Olga Lucía Ostos Ortiz⁴

Resumen

Introducción. Existen enormes desafíos para la medición de la gobernanza debido a la diversidad de aproximaciones poco reconocidas entre actores involucrados y los ajustes en las políticas de salud. **Objetivo.** Identificar acciones de gobernanza territorial para el cuidado de la salud gestionadas por líderes comunitarios durante el segundo pico de la pandemia COVID-19 para el fomento y resiliencia comunitario. **Materiales y métodos.** Se aplicó un cuestionario, de cinco dimensiones y 43 preguntas, a 139 líderes de las comunas de Castilla, Belén y Guayabal. Se utilizó la prueba chi cuadrado de Pearson para medir diferencias por comuna y se realizó un análisis de correspondencia múltiple para explorar aspectos espaciales y relacionales. **Resultados.** Evitar reuniones ($p=0,002$), mantenerse informado ($p=0,034$), participar en redes de apoyo ($p=0,051$), realizar campañas informativas ($p=0,017$), incentivar actividades para recuperar la economía ($p=0,027$), la participación en espacios virtuales ($p=0,004$), el apoyo a familias de escasos recursos ($p=0,009$) y a los más vulnerables ($p=0,002$) fueron algunas de las acciones medidas, encontrando un manejo diferenciado por los líderes de cada comuna. En el ACM se encontró un nivel de correspondencia alto respecto a las acciones de cuidado y autocuidado motivadas por el

1. Dirección Nacional de Investigación e Innovación. Universidad Santo Tomás, Sede principal. Bogotá, Colombia.
Línea de Investigación en Epidemiología y Salud Urbana del Grupo de Epidemiología. Departamento de Ciencias Básicas de la Facultad Nacional de Salud Pública "Héctor Abad Gómez" de la Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

2. Línea de Investigación en Epidemiología y Salud Urbana del Grupo de Epidemiología. Departamento de Ciencias Básicas de la Facultad Nacional de Salud Pública "Héctor Abad Gómez" de la Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
Grupo de Investigación en Desigualdades en la Salud, Ecología y Condiciones de Empleo; Public Policy Center JHU-UPF, Departamento de Ciencias Políticas y Sociales, Universidad Pompeu Fabra. Barcelona, España.

3. Línea de Investigación en Epidemiología y Salud Urbana del Grupo de Epidemiología. Departamento de Ciencias Básicas de la Facultad Nacional de Salud Pública "Héctor Abad Gómez" de la Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

4. Dirección Nacional de Investigación e Innovación. Universidad Santo Tomás, Sede principal. Bogotá, Colombia.

líder, un nivel medio frente a las características de los entornos y las acciones gestionadas por el líder y un nivel bajo en las acciones colectivas. **Conclusión.** Se evidencian acciones orientadas a una gobernanza territorial para salud en la promoción de la salud para hacer frente a la COVID-19 en los líderes comunitarios de las comunas estudiadas.

Palabras clave: COVID-19, cuidado de la salud, gobernanza, liderazgo, salud comunitaria, gestión de la salud.

Abstract

Introduction. There are enormous challenges for the measurement of governance due to the diversity of poorly recognized approaches among stakeholders and adjustments in health policies. **Objective.** To identify territorial health care governance actions managed by community leaders during the second wave of the COVID-19 pandemic for community building and resilience. **Materials and methods.** A questionnaire, with five dimensions and 43 questions, was applied to 139 leaders from the communes of Castilla, Belén and Guayabal. Pearson's chi-square test was used to measure differences by commune and a multiple correspondence analysis was performed to explore spatial and relational aspects. **Results.** Avoiding meetings ($p=0.002$), keeping informed ($p=0.034$), participating in support networks ($p=0.051$), carrying out information campaigns ($p=0.017$), encouraging activities to recover the economy ($p=0.027$), participation in virtual spaces ($p=0.004$), support to low-income families ($p=0.009$) and to the most vulnerable ($p=0.002$) were some of the actions measured, finding a differentiated management by the leaders of each commune. In the MCA, a high level of correspondence was found regarding the care and self-care actions motivated by the leader, a medium level regarding the characteristics of the environments and the actions managed by the leader and a low level in the collective actions. **Conclusion.** There is evidence of actions oriented towards territorial governance for health in health promotion to address COVID-19 in the community leaders of the communities studied.

Keywords: COVID-19, health care, governance, leadership, community health, health management.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud enfatiza que los individuos cuentan con ciertas y determinadas opciones, contextos y condiciones para vivir, trabajar y envejecer a las que rotula como *Determinantes de la Salud* (1). Éstos pueden ser impactados o intervenidos por acciones y normas que las ciudades promulgan. Cuando esto sucede, se puede mejorar o empeorar el nivel de salud de la población o de determinados grupos poblacionales. Para De Leeuw, cuando las autoridades en su gestión formulan de manera inconsulta –incluso caprichosa– políticas, normas o regulaciones (lo que se llaman políticas de arriba hacia abajo o *top-down*), se corre un inmenso riesgo de fracasar en su sostenibilidad. Esto es, las decisiones e incluso sus potenciales impactos favorables iniciales, no se sostienen en el tiempo (2). Situación contraria cuando las comunidades locales se enrolan en la formulación, implementación y evaluación de políticas públicas, entre ellas, de programas de salud, con lo cual mejora la equidad local (3) (4) sin ser necesario objeto de acción de autoridades, agentes y gestores del sector salud. En todo caso, el impacto sobre los problemas álgidos de la salud de las ciudades deben ir orientados a incidir en la equidad y la sostenibilidad, algo que la pandemia ha venido evidenciando, con las necesarias acciones de transición hacia otras maneras de interactuar con el territorio y las demás especies vivas (5).

En Medellín existen ejercicios ciudadanos de incidencia sobre la salud de la población: uno de ellos, el basurero de Moravia, que fuera ocupado, invadido, por inmigrantes pobres, en la década del 70 del siglo XX, es un ejemplo de ello. El basurero funcionó desde 1977 y a su cierre en 1984, podían vivir allí unas 17 mil personas en pésimas condiciones de vida y salubridad. Población que creció en las décadas siguientes, hasta que en 2005 se logró concertar con sus pobladores un plan de reubicación en las cercanías, junto con un centro cultural. Al tiempo, la antigua montaña de basuras se convertía en un jardín emblemático con un vivero y siembra de árboles (2015), que contribuyeron a la limpieza ambiental del sector, junto con la planta de lixiviados que allí puso a funcionar. Este, como muchos otros casos de iniciativa social –comunitaria, se convierten en reconocidos casos de transformaciones urbanas, que sin la concertación previa con la comunidad del plan de reubicación, no se hubiesen dado plenamente, y no se hubiese logrado modificar el entorno físico (vivienda) y el entorno social (participación, concertación), en favor de la salud y la vida de las 17 mil personas que vivían en este sector en condiciones insalubres (6, 7).

Es a ese proceso de intervención de grupos o sectores de la comunidad en la toma de decisiones sobre intereses compartidos, a la que en líneas generales podemos llamar Gobernanza. Más precisamente, Gobernanza

para la salud (8) definida como la “acción conjunta de sectores Salud y No-Salud, de los sectores público y privado, y de ciudadanos para un interés común”; o, “la atención del gobierno y otros actores para dirigir a las comunidades, países o grupos de países en la búsqueda de la salud como parte integral del bienestar, a través de la adopción de un enfoque conjunto del gobierno y la sociedad” y que difiere de la *Gobernanza de la salud* (9) puesto que es un concepto de estructura referido a un método que ofrece transversalidad y consenso, que se adapta a los cambios en la gestión pública descentralizada y que en la práctica ofrece la conjunción sinérgica de acciones de actores públicos y privados, con el conjunto de la ciudadanía, lo que amerita la existencia de estructuras y mecanismos que posibiliten esa colaboración.

La gobernanza se ha posicionado en la arena de la práctica de la salud urbana para mejorar los indicadores de salud, como parte de las estrategias que han surgido desde algunos años atrás para promover la salud en las ciudades y disminuir sus inequidades. Para esto último, se ha insertado en el abordaje integral de la salud a partir de una perspectiva de Salud en Todas las Políticas (10); un enfoque de políticas públicas a nivel sectorial que considera las implicaciones de las decisiones en la salud, con el fin de prevenir impactos dañinos en la salud, para así mejorar la salud de la población y la equidad en salud (11).

Este trabajo ha abordado de manera esencial la Gestión Territorial para la Salud (GTS). Ésta es reconocida como el conjunto de acciones intersectoriales que realizan los líderes y la comunidad para promover su salud en los territorios derivado de procesos de concertación, diálogo, construcción de acuerdos y creación de alianzas que logren la movilización de la institucionalidad y contribuyan a la toma de mejores decisiones en salud comunitaria (12).

La COVID-19 ha causado una profunda inequidad en salud y ha acentuado las desigualdades entre las poblaciones más vulnerables (13). La población catalogada en pobreza multidimensional ha sido la más afectada por esta pandemia, siendo, por ejemplo, las condiciones en la calidad de los materiales de las casas como el tipo de techo, piso y paredes, la infraestructura, el acceso limitado al agua y el hacinamiento, las características más críticas y comunes que impiden el lavado de manos, el distanciamiento físico y la ventilación natural como prácticas fundamentales para disminuir el riesgo por COVID-19 (14, 15).

Sumado a esto, en Colombia un alto porcentaje de los hogares pobres depende económicamente de los adultos en el trabajo informal. Esto marca una profunda desigualdad, pues por un lado están las medidas del gobierno, como la cuarentena, para disminuir los contagios y preparar el sistema de salud y por otro la necesidad de salir para trabajar y poder satisfacer, al menos,

las necesidades básicas que en últimas pueden orientar acciones resilientes en salud (16, 17).

El proyecto Gestión Territorial de la Salud basado en Comunidad (GTSbC) nace como una apuesta para fortalecer el liderazgo comunitario, empoderar a las personas para promover su salud en los espacios donde comparte, construye y participa, y generar alianzas de manera intersectorial para el fortalecimiento de las capacidades y el potencial comunitario, promoviendo que los líderes y la comunidad puedan mejorar los procesos de planeación y gestión de acciones para la salud en sus territorios en el marco de los postulados de ciudad saludable reposicionados en el 2012 acompañando por más de siete años de acciones de seguimiento y potenciación de capacidades territoriales para el capital social, el agenciamiento en salud y la gobernanza (18).

En este sentido, el papel preponderante de la GTS con sus características urbanas, adaptativas y participativas que facilita la interrelación entre el gobierno, por una parte, asumiendo la responsabilidad de proveer recursos, orientar y acompañar la gestión de acciones intersectoriales en salud y, por otra, la comunidad, la toma de la gestión del territorio y el agenciamiento social de la salud para fomentar una vida saludable en el que una adecuada articulación entre estos dos actores daría como resultado una buena salud comunitaria (19). Así las cosas, en esta contribución se identifican las acciones de

GTS gestionadas por líderes comunitarios para fomentar principalmente el cuidado comunitario durante la pandemia de SARS-CoV-2 en tres comunas de la zona occidente de Medellín cuyos índices de capital social comunitario son elevados y el autocuidado en suma para buenas prácticas de resiliencia. (Martinez-Herrera, E., Hernandez, D. A., & Benach, J. C. (2020). Advances in an integrated evaluation of Community health in Medellín (Colombia) during 2014-2019. *European Journal of Public Health*, 30(Supplement_5), ckaa166-159).

Materiales y métodos

Tipo de estudio. Se llevó a cabo un estudio descriptivo de corte transversal a partir de la exposición. Para ello, se entiende la exposición ser líder de tres comunas de la zona occidental de la ciudad de Medellín intervenidas en el proyecto GTSbC (Contrato interadministrativo número: N° 4600087451 de 2020) con el fin de conocer las acciones de GTS durante la segunda ola de la pandemia en Colombia.

Población y muestra. Líderes de las comunas 5 (Castilla), 15 (Guayabal) y 16 (Belén) ubicadas de norte a sur al occidente de la ciudad, con trayectoria comunitaria mayor a diez años e incidencia política territorial relacionada con asuntos de bienestar social y comunitario, y manifestaciones explícitas para impulsar las iniciativas colectivas en salud en el marco de la pandemia ocasiona-

da por SARS-CoV-2, que hubieran recibido de manera masiva la invitación para diligenciar el cuestionario, luego de 6 meses de haberse declarado la emergencia sanitaria en Colombia.

Criterios de inclusión y exclusión. Fueron incluidas todas las personas que firmaron el consentimiento informado. Se excluyeron aquellas personas que demostraron no estar interesadas en participar en el estudio y/o con alguna situación de discapacidad o impedimento para responder virtualmente a la invitación y posteriores requerimientos.

Fuentes de información. Para la medición se utilizaron fuentes de información primaria, teniendo en cuenta que a los participantes se les aplicó un instrumento elaborado con validación de apariencia por funcionarios de la Secretaria de Salud en roles de participación social en salud.

Técnicas de recolección de la información. Se creó un cuestionario en la plataforma digital de uso libre “Google Forms” en parte para la reorientación sobre la recolección virtual conducente al uso de herramientas electrónicas disponibles de conformidad con el contexto sanitario actual en el que la participación presencial física se ha limitado (20). Dicho instrumento identificó las acciones de GTS gestionadas por el líder en el marco de la COVID-19 y contiene variables cualitativas y cuantitativas con preguntas politómicas, abiertas y en escala Likert (1 si está “Totalmente de acuerdo”, 2 si está “De acuerdo”, 3 “Ni de acuerdo, ni en desacuerdo”, 4 “En desacuerdo” y 5 “Totalmente en desacuerdo”). Este cuestionario con cinco dimensiones contiene 43 preguntas que responden a cada una de ellas y están sustentadas teóricamente (ver anexo).

Dimensiones

1. *Caracterización del líder comunitario:* son aquellas características sociodemográficas que permiten tener una idea de la población objeto de estudio. Así podríamos identificar características que pudieran estar relacionadas con las acciones de gobernanza que realiza el líder comunitario para promover su propia salud y la de la comunidad.
2. *Salud en el entorno comunitario en tiempos de la COVID-19:* se refiere al espacio de la vida cotidiana en el que convivimos, nos desarrollamos y producimos una continua interacción y transformación del contexto que nos rodea, esto corresponde a la segunda dimensión del cuestionario. Fue muy importante explorar este aspecto porque es relevante para la GTSbC enfocar las acciones de Gobernanza de acuerdo a los tipos de entorno en los que se desarrolla la comunidad y se gestan y concretan procesos de participación. Los entornos son territorios participativos, de consenso y deliberación que promueven la salud colectiva, específicamente, acciones de promoción de

prácticas saludables y de prevención de la COVID-19. En este sentido, interésó explorar qué tan pacífico y saludable era el entorno en el que convivía el líder comunitario. Así mismo, con qué recursos tangibles contaba la comunidad para esparcimiento y educación y aspectos de contaminación, alta concentración de personas, adquisición de artículos de primera necesidad y transporte, también fueron explorados.

3. *Acciones de autocuidado y cuidado en el hogar frente a la COVID-19:* la dimensión tres estuvo relacionada con la figura del líder como motivador, durante los diferentes escenarios de participación, en la adopción y práctica de acciones de autocuidado y cuidado en el hogar correspondientes al uso correcto de tapabocas, lavado correcto de manos y distanciamiento físico. Adicionalmente se exploraron aspectos de prevención en espacios con aglomeraciones, mantenerse informado en actualizaciones de la COVID-19 por parte de organismos de salud, ventilar o airear la casa, realizar limpieza y desinfección en el hogar y quedarse en casa hasta donde fuera posible para evitar contacto físico y reducir el riesgo de infección.
4. *Acciones colectivas desde su liderazgo comunitario para la gestión de la salud con otros sectores en el marco de la COVID-19:* exploró las acciones promovi-

das por el líder comunitario para el colectivo y lo permitido por la pandemia respecto al fortalecimiento de capacidades, el seguimiento sobre el estado actual de afectación de la comunidad para priorización de acciones, la adquisición de nuevas habilidades, formas de relacionamiento, de movilizarse y participar en espacios comunitarios. Además de ello, la gestión de estrategias para educar a la comunidad acerca de medidas de prevención frente a la COVID-19, la participación en redes de apoyo a la salud mental, el apoyo a las familias para obtener recursos económicos instaurando los protocolos de bioseguridad recomendados por el Ministerio de Salud y la gestión de apoyos gubernamentales u ONG's a las familias más necesitadas.

5. *Acciones colectivas líder-comunidad para la gestión de la salud con otros sectores en el marco de la COVID-19:* enfatizó en las acciones colectivas gestadas en un escenario conjunto líder-comunidad, en el que ambos actores aportan saberes y recursos propios de diversa índole, específicamente, cómo se organizó la comunidad para apoyar a familias de escasos recursos y a los más vulnerables, para socializar de manera virtual, para crear planes de limpieza y desinfección de sitios comunes y para prevenir, controlar y rastrear la propagación de COVID-19.

Recolección de la información. Se capacitaron nueve profesionales a través de sesiones virtuales para dar a conocer el objetivo, la ruta de recolección de información en campo y las preguntas del cuestionario, posteriormente ellos configurarían tres equipos, uno para cada comuna. Se resolvieron dudas y se tuvieron en cuenta recomendaciones (contexto, conocimiento y aplicación) al cuestionario. Posteriormente, una vez identificados los líderes potenciales, se envió el cuestionario digital, se hizo seguimiento a través de llamadas telefónicas y, en menor proporción, en casos especiales (limitaciones de conectividad en zonas perirurbanas de las comunas, discapacidad física, pocas habilidades para la transición digital) y con previa autorización de la Secretaría de Salud de Medellín, se hicieron un par, no más de cinco de encuentros presenciales individuales cumpliendo los protocolos bioéticos y de seguridad recomendados fundamentalmente por el Ministerio de Protección Social y Salud (21).

Análisis de datos. Se exploraron diferencias entre el grado de acuerdo respecto a las dimensiones tres, cuatro y cinco por comuna medido a través de la prueba Chi Cuadrado de Pearson y mediante el Análisis de Correspondencias Múltiples (ACM) se exploraron las correspondencias de las variables por las dimensiones dos, tres, cuatro y cinco. Éste permitió una mejor interpretación de las dimensiones estudiadas; así se analizó la relación entre los entornos

comunitarios, las acciones de autocuidado y cuidado del hogar, las acciones del líder y las colectivas por cada comuna.

Encuentro de actores del proyecto. Dadas las características y enmarcados en los principios de GTSbC se realizó devolución de resultados con un grupo nominal multiactoral de la Secretaría de Salud de Medellín, el equipo técnico del proyecto de la Facultad Nacional de Salud Pública "Héctor Abad Gómez" y los líderes de las comunas a fin de deliberar sobre las acciones de intersectorialidad para la incidencia en el cuidado comunitario de la salud de estas tres comunas. Este intercambio intercomuna orientó la comprensión de hallazgos y en especial de algunos elementos incluidos en la discusión del manuscrito.

Resultados

Tabla 1. Características del líder comunitario

Característica	Comuna 5 Castilla	Comuna 15 Guayabal	Comuna 16 Belén	Total
Líderes participantes	41	50	48	139
Edad	47,9 (42,8 – 53,0)	48,0 (44,0 – 52,0)	53,0 (49,3 – 56,6)	
Género				
Femenino	25 (61%)	27 (54%)	31 (65%)	83
Masculino	16 (39%)	23 (46%)	17 (35%)	56
Jefe de Hogar				
Sí	13 (32%)	32 (64%)	36 (75%)	81
No	28 (68%)	18 (36%)	12 (25%)	58
Escolaridad				
Primaria	1 (2%)	2 (4%)	1 (2%)	4
Secundaria	19 (46%)	11 (22%)	13 (27%)	43
Técnico/Tecnológico	10 (25%)	17 (34%)	16 (33%)	43
Pregrado	9 (22%)	15 (30%)	12 (25%)	36
Posgrado	2 (5%)	5 (10%)	6 (13%)	13
Grupo étnico				
Afrocolombiano	3 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	3
Afrodescendiente	0 (0%)	5 (10%)	1 (2%)	6
Mulato	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Indígena	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	2
Ninguno	37 (90%)	43 (86%)	47 (98%)	127
Estrato socioeconómico				
Estrato 1	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1
Estrato 2	2 (5%)	11 (22%)	16 (33%)	29
Estrato 3	39 (95%)	29 (58%)	18 (38%)	86
Estrato 4	0 (0%)	10 (20%)	11 (23%)	21
Estrato 5	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)	2
Afiliación SGSSS				
Contributivo	28 (68%)	34 (68%)	38 (79%)	100

Característica	Comuna 5 Castilla	Comuna 15 Guayabal	Comuna 16 Belén	Total
Subsidiado	11 (27%)	11 (22%)	8 (17%)	30
Especial	1 (2.5%)	4 (8%)	2 (4%)	7
No asegurado	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Sin información	1 (2.5%)	1 (2%)	0 (0%)	2
Promedio personas/hogar	3,8 (3,3 – 4,4)	3,9 (3,3 – 4,5)	3,6 (3,2 – 4,0)	
Promedio habitaciones/hogar	3,6 (3,27 – 4,0)	3,4 (2,9 – 3,9)	3,2 (2,9 – 3,4)	

Los datos están en n, media (IC95%) o n (%)

Este estudio fue constituido por los líderes de las comunas 5 Castilla, 15 Guayabal y 16 Belén de la ciudad de Medellín, con una participación por comuna de 41, 50 y 48 respectivamente para un total de 139 líderes como se observa en la tabla 1. El promedio general de edad fue de 54 años y se presentó una marcada participación de las mujeres en todas las comunas. El 36% de los líderes pertenecía a alguna Junta de Acción Comunal (JAC) y un 43% a otras organizaciones como mesas ampliadas y colectivos. Del total de líderes jefes de hogar, el 58% eran mujeres. El 62% de los líderes tenían una formación entre secundaria y un nivel técnico o tecnológico. La mayoría de los líderes no hacían parte de algún grupo étnico (91%). Por su parte, el estrato socioeconómico tres fue el más predominante con 62%. El 72% de los líderes indicaron una afiliación de tipo contributiva al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS). La media general de personas que viven en el hogar fue de 3,8 mientras que la del número de dormitorios fue de 3,4.

Al realizar un análisis por comuna, en la comuna 5 Castilla se encontró una participación importante de líderes que pertenecían, al menos, a una organización comunitaria. La media de edad fue de 47,9 y la participación en esta comuna estuvo muy marcada por las mujeres (61%). El 68% de los líderes reportaron que no eran jefes de hogar. Casi la mitad (46%) indicó un nivel de escolaridad de secundaria, el 90% no pertenecía a algún grupo étnico constituido en el país y el 95% informó ubicarse en estrato socioeconómico tres. El régimen de afiliación a la seguridad social contributivo tuvo predominio (68%). Entre los líderes participantes, se encontró uno de nacionalidad venezolana no regularizado en migración. El promedio de personas por hogar fue de 3,8 y de habitaciones 3,6.

Por su parte, el 42% de los líderes de la comuna 15 Guayabal pertenecían a una junta de acción comunal. La media de edad fue de 48 años y el 65% eran mujeres. A diferencia de la comuna 5 Castilla, la propor-

ción hombres/mujeres como jefes de hogar fue similar 46% y 54% respectivamente. Asimismo, la distribución de jefe de hogar fue semejante entre género, definiéndose las mujeres como jefe de hogar en un 64%. En esta comuna el nivel de escolaridad técnico/tecnológico tuvo predominio (34%). El 10% se identificó como afrodescendiente, mientras que el 86% de los líderes no pertenecía a ningún grupo étnico. La distribución por estratos socioeconómicos se comportó más equitativa entre los distintos niveles en comparación con la comuna 5 Castilla, sin embargo, predominó el estrato 3 (58%). El régimen más frecuente fue el contributivo con un 68%. Entre los líderes participantes, se encontró uno de nacionalidad venezolana regularizado en migración.

El promedio de personas por hogar fue de 3,9 y 3,4 para las habitaciones del hogar.

La media de edad en la comuna 16 fue de 53 años y una alta participación de las mujeres (65%) quienes fueron a su vez la mayoría jefes de hogar (65%). La distribución entre los niveles de escolaridad fue similar, siendo el técnico/tecnológico el más frecuente (33%). El 98% de los líderes no pertenecía a algún grupo étnico. Los estratos socioeconómicos estuvieron muy distribuidos, sin embargo, el estrato 3 predominó (38%). El 79% pertenecía al régimen contributivo y todos los líderes tenían nacionalidad colombiana. El promedio de personas por hogar fue de 3,6 y de habitación 3,2.

Tabla 2. Relación de coincidencia entre los líderes respecto a las acciones gestionadas para promover la salud frente a la COVID-19

Acción	Escala Likert	Comuna 5		Comuna 15		Comuna 16		Valor p
		n	%	n	%	n	%	
Practicar medidas de prevención como uso correcto de tapabocas, lavado de manos y distanciamiento físico	Totalmente de acuerdo	27	27,6	41	41,8	30	30,6	0,146
	De acuerdo	7	35,0	7	35,0	6	30,0	
	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	0	0,0	0	0,0	2	100,0	
	En desacuerdo	1	20,0	1	20,0	3	60,0	
	Totalmente en desacuerdo	6	42,9	1	7,1	7	50,0	
Evitar realizar/estar en reuniones familiares grandes	Totalmente de acuerdo	29	29,6	41	41,8	28	28,6	0,002*
	De acuerdo	4	22,2	9	50,0	5	27,8	
	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	2	28,6	0	0,0	5	71,4	
	En desacuerdo	2	100,0	0	0,0	0	0,0	
	Totalmente en desacuerdo	4	28,6	0	0,0	10	71,4	
Seguir las actualizaciones de información sobre prevención de la COVID-19	Totalmente de acuerdo	30	30,9	40	41,2	27	27,8	0,034*
	De acuerdo	3	16,7	8	44,4	7	38,9	
	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	3	60,0	0	0,0	2	40,0	
	En desacuerdo	1	14,3	2	28,6	4	57,1	
	Totalmente en desacuerdo	4	33,3	0	0,0	8	66,7	

Acción	Escala Likert	Comuna 5		Comuna 15		Comuna 16		Valor p
		n	%	n	%	n	%	
Mantener, en entornos sociales, una distancia de al menos un metro y medio con los que están a su alrededor	Totalmente de acuerdo	28	29,5	38	40,0	29	30,5	0,145
	De acuerdo	5	26,3	8	42,1	6	31,6	
	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	3	33,3	3	33,3	3	33,3	
	En desacuerdo	2	50,0	1	25,0	1	25,0	
	Totalmente en desacuerdo	3	25,0	0	0,0	9	75,0	
Realizar limpieza/ desinfección rutinaria en lugares de alto contacto de la casa barandas, pasamanos, manijas, interruptores de luz, etc,	Totalmente de acuerdo	28	29,2	37	38,5	31	32,3	0,137
	De acuerdo	4	22,2	8	44,4	6	33,3	
	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	4	40,0	4	40,0	2	20,0	
	En desacuerdo	1	50,0	1	50,0	0	0,0	
	Totalmente en desacuerdo	4	30,8	0	0,0	9	69,2	
Ventilar la casa	Totalmente de acuerdo	31	31,0	37	37,0	32	32,0	0,087
	De acuerdo	4	26,7	6	40,0	5	33,3	
	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	1	14,3	5	71,4	1	14,3	
	En desacuerdo	1	25,0	2	50,0	1	25,0	
	Totalmente en desacuerdo	4	30,8	0	0,0	9	69,2	
Quedarse en casa mientras no sea necesario salir	Totalmente de acuerdo	31	29,2	42	39,6	33	31,1	0,359
	De acuerdo	2	22,2	3	33,3	4	44,4	
	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	2	25,0	2	25,0	4	50,0	
	En desacuerdo	2	50,0	2	50,0	0	0,0	
	Totalmente en desacuerdo	4	33,3	1	8,3	7	58,3	
He adquirido nuevas habilidades digitales durante la pandemia que son de beneficio para la comunidad	Totalmente de acuerdo	20	31,3	25	39,1	19	29,7	0,300
	De acuerdo	10	26,3	16	42,1	12	31,6	
	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	7	26,9	7	26,9	12	46,2	
	En desacuerdo	2	100,0	0	0,0	0	0,0	
	Totalmente en desacuerdo	2	22,2	2	22,2	5	55,6	
Cuento con información acerca de la afectación actual de la COVID-19 en la comunidad para priorizar acciones que requieran una atención pronta	Totalmente de acuerdo	23	34,3	22	32,8	22	32,8	0,486
	De acuerdo	8	26,7	13	43,3	9	30,0	
	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	5	21,7	10	43,5	8	34,8	
	En desacuerdo	1	20,0	3	60,0	1	20,0	
	Totalmente en desacuerdo	4	28,6	2	14,3	8	57,1	
He recibido buena acogida por parte de la comunidad sobre la gestión realizada frente a la COVID-19	Totalmente de acuerdo	20	32,8	25	41,0	16	26,2	0,315
	De acuerdo	6	21,4	11	39,3	11	39,3	
	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	8	28,6	11	39,3	9	32,1	
	En desacuerdo	2	22,2	2	22,2	5	55,6	
	Totalmente en desacuerdo	5	38,5	1	7,7	7	53,8	

Acción	Escala Likert	Comuna 5		Comuna 15		Comuna 16		Valor p
		n	%	n	%	n	%	
He participado en redes de apoyo para la depresión, la ansiedad o el estrés	Totalmente de acuerdo	18	40,9	14	31,8	12	27,3	0,051*
	De acuerdo	3	15,8	11	57,9	5	26,3	
	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	11	44,0	6	24,0	8	32,0	
	En desacuerdo	4	25,0	4	25,0	8	50,0	
	Totalmente en desacuerdo	5	14,3	15	42,9	15	42,9	
He apoyado la gestión de campañas informativas de autocuidado y cuidado comunitario frente a la COVID-19 por parte de los organismos de salud local	Totalmente de acuerdo	28	37,3	27	36,0	20	26,7	0,017*
	De acuerdo	3	11,5	13	50,0	10	38,5	
	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	7	43,8	4	25,0	5	31,3	
	En desacuerdo	1	12,5	4	50,0	3	37,5	
	Totalmente en desacuerdo	2	14,3	2	14,3	10	71,4	
He apoyado la realización de actividades con protocolos de bioseguridad para obtener recursos económicos	Totalmente de acuerdo	23	44,2	19	36,5	10	19,2	0,027*
	De acuerdo	3	20,0	8	53,3	4	26,7	
	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	6	33,3	5	27,8	7	38,9	
	En desacuerdo	2	16,7	5	41,7	5	41,7	
	Totalmente en desacuerdo	7	16,7	13	31,0	22	52,4	
He podido acompañar a la comunidad en otros espacios virtuales de participación social que antes de pandemia no había podido hacer	Totalmente de acuerdo	30	38,5	27	34,6	21	26,9	0,004*
	De acuerdo	4	16,7	15	62,5	5	20,8	
	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	2	16,7	2	16,7	8	66,7	
	En desacuerdo	1	20,0	2	40,0	2	40,0	
	Totalmente en desacuerdo	4	20,0	4	20,0	12	60,0	
He gestionado apoyos por parte del gobierno para la comunidad	Totalmente de acuerdo	20	32,8	24	39,3	17	27,9	0,837
	De acuerdo	8	34,8	7	30,4	8	34,8	
	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	4	28,6	5	35,7	5	35,7	
	En desacuerdo	4	30,8	4	30,8	5	38,5	
	Totalmente en desacuerdo	5	17,9	10	35,7	13	46,4	
La comunidad se ha organizado para ofrecer actividades de convivencia de manera virtual	Totalmente de acuerdo	10	33,3	11	36,7	9	30,0	0,241
	De acuerdo	9	28,1	14	43,8	9	28,1	
	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	14	42,4	6	18,2	13	39,4	
	En desacuerdo	2	10,0	10	50,0	8	40,0	
	Totalmente en desacuerdo	6	25,0	9	37,5	9	37,5	
La comunidad se ha organizado para apoyar a las familias de escasos recursos mercados, bonos, reducción de costos de alquiler y de servicios básicos	Totalmente de acuerdo	16	27,1	25	42,4	18	30,5	0,009*
	De acuerdo	9	26,5	17	50,0	8	23,5	
	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	9	50,0	4	22,2	5	27,8	
	En desacuerdo	2	15,4	4	30,8	7	53,8	
	Totalmente en desacuerdo	5	33,3	0	0,0	10	66,7	

Acción	Escala Likert	Comuna 5		Comuna 15		Comuna 16		Valor p
		n	%	n	%	n	%	
La comunidad se ha organizado para apoyar a los más vulnerables adultos mayores, personas con dependencia de cuidado y asistencia, habitantes de calle	Totalmente de acuerdo	15	30,6	18	36,7	16	32,7	0,002*
	De acuerdo	5	16,7	18	60,0	7	23,3	
	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	10	40,0	9	36,0	6	24,0	
	En desacuerdo	5	33,3	5	33,3	5	33,3	
	Totalmente en desacuerdo	6	30,0	0	0,0	14	70,0	
La comunidad ha gestionado e implementado acciones para la limpieza y desinfección de calles, lugares de comercio y espacios públicos	Totalmente de acuerdo	8	27,6	11	37,9	10	34,5	0,122
	De acuerdo	7	36,8	9	47,4	3	15,8	
	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	4	16,7	11	45,8	9	37,5	
	En desacuerdo	4	20,0	10	50,0	6	30,0	
	Totalmente en desacuerdo	18	38,3	9	19,1	20	42,6	
La comunidad ha gestionado acciones para prevenir, controlar y rastrear la propagación de COVID-19 toma de muestras en casa, seguimiento, búsqueda activa de casos, aislamiento selectivo	Totalmente de acuerdo	7	28,0	9	36,0	9	36,0	0,398
	De acuerdo	8	47,1	3	17,6	6	35,3	
	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	7	25,0	13	46,4	8	28,6	
	En desacuerdo	3	13,0	10	43,5	10	43,5	
	Totalmente en desacuerdo	16	34,8	15	32,6	15	32,6	

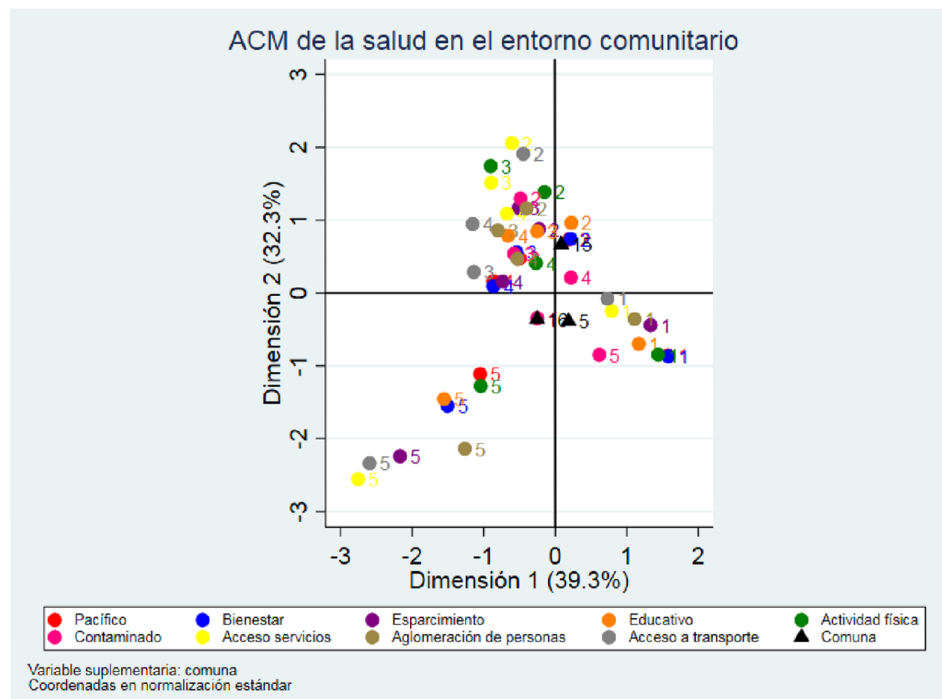
Prueba Chi Cuadrado de Pearson

*p<0,05

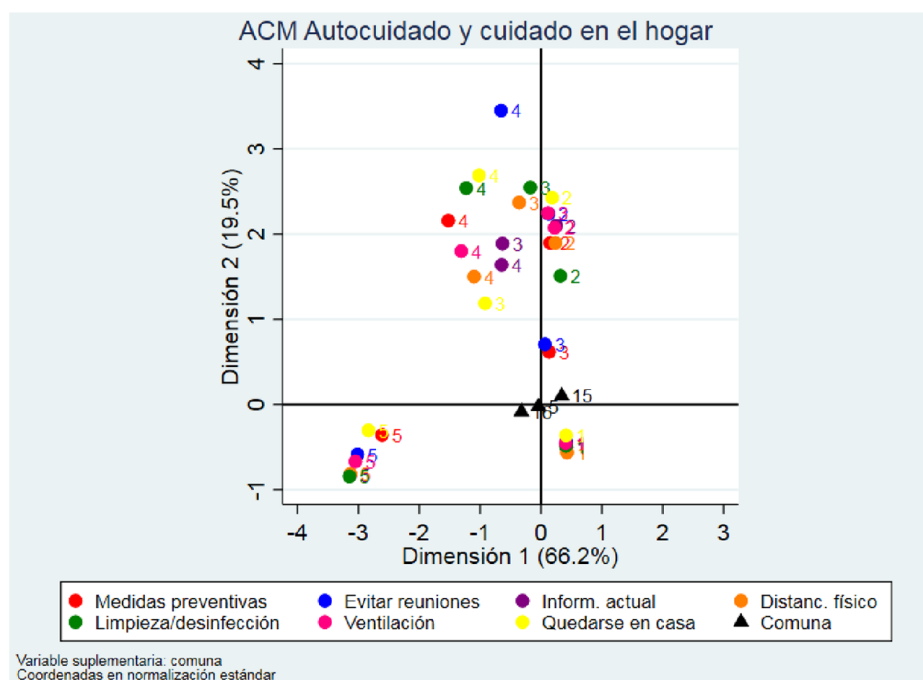
Al explorar las acciones de autocuidado y cuidado comunitario motivadas desde el líder hacia la comunidad, la gestión de las acciones del líder y las colectivas (líder-comunidad) para promover la salud y el bienestar durante la pandemia por COVID-19, en la tabla 2 se observa que entre las acciones medidas, evitar reuniones ($p=0,002$), mantenerse informado ($p=0,034$), participar en redes de apoyo ($p=0,051$), el apoyo a campañas informativas ($p=0,017$),

las actividades para recuperar la economía ($p=0,027$), la participación en espacios virtuales ($p=0,004$), el apoyo a familias de escasos recursos ($p=0,009$) y a los más vulnerables ($p=0,002$) se encontró que el grado de acuerdo entre los líderes fue diferente respecto a la gestión de estas acciones en las comunas estudiadas, esto es, algunos estuvieron muy de acuerdo o nada de acuerdo (según la escala de Likert medida) frente a las acciones exploradas.

A.

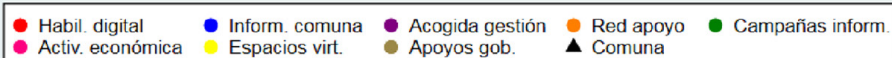
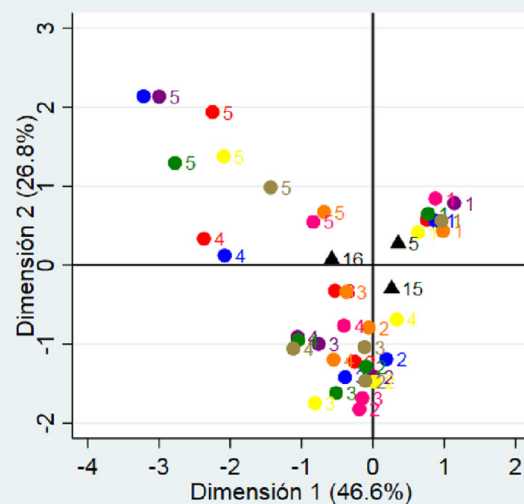


B.



C.

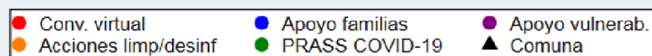
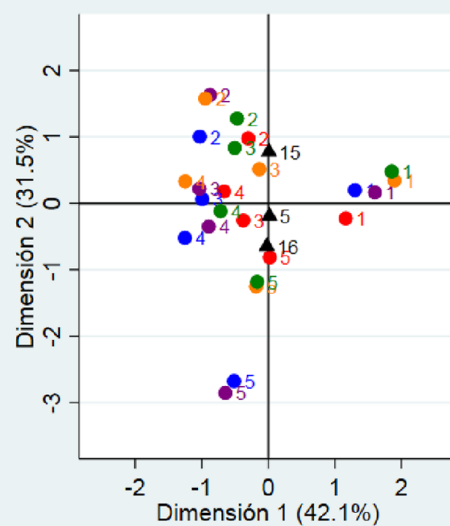
ACM de las acciones del líder comunitario durante la pandemia por COVID-19



Variable suplementaria: comuna
Coordenadas en normalización estándar

D.

ACM de las acciones colectivas gestionadas durante la pandemia por COVID-19



Variable suplementaria: comuna
Coordenadas en normalización estándar

Figura 1. ACM

El ACM muestra las diferentes relaciones y agrupamientos entre las variables de las dimensiones exploradas. Con relación a la salud en el entorno comunitario, la figura 1a muestra el comportamiento del grado de acuerdo frente a las características del mismo. En términos generales, los líderes de la comuna 5 Castilla tuvieron un grado de acuerdo mayor que los líderes de la comuna 15 Guayabal y 16 Belén. La concentración de puntos en el cuadrante inferior derecho cercanos al eje horizontal, indican una fuerte correspondencia entre lo percibido por los líderes. Así, el 65% calificó estar muy de acuerdo en que se conseguía fácil transporte para movilizarse y el 63% percibió que en su entorno es fácil conseguir artículos de primera necesidad. El 40% informó estar muy de acuerdo en que existen lugares de alta concentración cercanos y el 30% indicó que la contaminación era alta. El grado de desacuerdo de los líderes fue menor, esto es explicado por la dispersión de puntos del cuadrante inferior izquierdo.

Las acciones de autocuidado y cuidado en el hogar promovidas por el líder para incentivar a la comunidad a protegerse de la COVID-19 constituyen un factor importante de este estudio. En la representación figura 1b, se muestra un grado mayor de acuerdo, a diferencia de la dimensión anterior, por parte de los líderes de la comuna 15 Guayabal, seguido de los líderes de la comuna 16 Belén y, siendo los líderes de la comuna 5

Castilla los que estuvieron en menor grado de acuerdo respecto a las acciones presentadas. El grado de acuerdo de los líderes en esta dimensión fue mayor que en los entornos, explicado por la fina agregación de puntos en el cuadrante inferior derecho. Quedarse en casa (76%), ventilar espacios (72%), practicar medidas preventivas (71%) y evitar reuniones (71%) fueron las acciones mayormente motivadas por el líder.

Al explorar la relación de acuerdo por los líderes respecto a las acciones promovidas desde su propia gestión, en la figura 1c se encontró que, en la mayoría de los reactivos, los líderes de la comuna 5 Castilla estuvieron en mayor grado de acuerdo que los demás; resultado que se evidencia por la cercanía de dicha comuna a la agregación de puntos situados en el cuadrante superior derecho. En general, hay un alto grado de acuerdo respecto a las acciones presentadas, sin embargo, hay una distribución similar de respuestas, esto es explicado por la dispersión de puntos en todo el gráfico. Acompañar a la comunidad en otros espacios virtuales (56%), apoyar la gestión de campañas informativas de autocuidado y cuidado comunitario frente a las COVID-19 (54%) y contar con información de la afectación actual de la COVID-19 en la comunidad para priorizar acciones que requieran una atención pronta (48%) fueron las acciones que los líderes gestionaron en mayor proporción. La frecuencia de respuesta en los niveles de desacuerdo fue menor, no

obstante, la participación en redes de apoyo y la realización de actividades para obtener recursos económicos mostró lo contrario.

Por su parte, en la figura 1d el apoyo a familias de escasos recursos (43%) y a los más vulnerables (35%) presentaron un alto grado de acuerdo comparado con las demás acciones. Sin embargo, los líderes tuvieron un alto grado de desacuerdo respecto a las acciones de limpieza y desinfección de lugares públicos (34%) y la gestión de acciones para prevenir, controlar y rastrear la propagación de COVID-19 (33%). Fue la dimensión en la que se encontró una distribución con mayor tendencia al desacuerdo.

Discusión

Con base en los resultados, el liderazgo comunitario en salud sigue siendo una actividad mayoritariamente femenina: del cuidado del hogar y del entorno más íntimo, salta a la escena comunitaria (22). Si bien es una fortaleza para el territorio y las comunidades que el liderazgo en salud esté en manos de mujeres y sus redes de trabajo, no se puede dejar toda la responsabilidad de la salud y el cuidado en manos de ellas, cuando los hombres también tienen una gran responsabilidad en el cuidado de su propia salud (23) y el de su comunidad. En este sentido, es necesario incentivar y motivar el liderazgo masculino en los temas de la salud y el cuidado, puesto que son

la población que presentan más conductas de riesgo desde temprana edad, reforzada por estereotipos de género que hacen ver al hombre más fuerte y saludable, generando una falsa sensación de bienestar y salud y exponiéndose a riesgos de tipo biológico y social: los hombres son los que presentan mayores tasas de muertes prematuras (24) y son las principales víctimas de accidentes de tránsito (25). Es clave generar capacidades en los hombres, desde temprana edad y a lo largo de la vida, de conductas de cuidado y de respeto del medio ambiente que contribuya a mejorar su calidad de vida y salud (26) y los escenarios de participación social en salud pueden ser los escenarios ideales para avanzar en este sentido.

En el estudio se encontró la participación de dos líderes comunitarios de origen venezolano. Si bien a simple vista es una cifra pequeña comparado con los líderes colombianos que participaron, resulta muy valioso en procesos de participación comunitaria contar con el liderazgo de un migrante venezolano, convencidos que enriquece y facilita los procesos de transformación comunitaria a partir de su experiencia y perspectiva en relación a la gestión de acciones que promuevan la salud frente a la COVID-19. De acuerdo a lo reportado en la literatura hasta el momento, existen pocos estudios que incluyen a migrantes venezolanos en procesos de participación comunitaria, por lo que consideramos de especial relevancia considerar esta población en es-

tudios similares dada la situación coyuntural por la que atraviesan buscando mejores oportunidades de vida en Colombia (27).

Los entornos constituyen espacios relevantes de co-creación, deliberación, participación y encuentro, hacen parte de la vida en sociedad. Se parte de esta premisa para valorar este aspecto como parte fundamental de la comunidad especialmente durante la crisis sanitaria generada por la COVID-19 y ver la percepción de los líderes comunitarios frente a las características del entorno en el que se desarrollan, promueven hábitos saludables durante estos tipos de confinamiento y cómo estos pueden influenciar de manera positiva o negativa determinando el estado de salud. Estas características del entorno asimismo pueden determinar comportamientos saludables y de riesgo a nivel individual que podrían tener un impacto sustancial en el colectivo que a veces no es reconocido o visto de manera consciente en la comunidad (28).

Se encontraron diferencias entre el grado de acuerdo en algunas características de las dimensiones exploradas. El grado bajo de acuerdo, consideramos que pudo haber sido producto de los enormes desafíos que representaba, y aún persiste, movilizar la comunidad en escenarios digitales a los que nos llevó la COVID-19. De allí que desde la ejecución misma del proyecto emergiera el reto de modificar las formas de participa-

ción, consenso y deliberación en los que la inclusión y la solidaridad fueran relevantes con aquellos que no tuvieran habilidades o acceso a herramientas digitales (20).

Por su parte, la relación espacial entre las características de las dimensiones exploradas muestra una correspondencia importante especialmente en las acciones de autocuidado y cuidado en el hogar, pilar base en la prevención de la transmisión por COVID-19 (29). Los hallazgos muestran que los líderes estuvieron muy de acuerdo en haber motivado a la comunidad en la adopción de prácticas de prevención lideradas por quedarse en casa, ventilar la casa, evitar reuniones en casa y practicar medidas de prevención básicas como uso correcto de tapabocas, distanciamiento físico y lavado de manos. Esto representa un avance muy importante en materia de cuidado comunitario para disminuir la transmisión y aportar desde el nivel individual y el hogar hacia el colectivo; acciones que redundan significativamente a nivel local y nacional (30).

De manera diferente a lo anterior, ocurrió con las acciones gestionadas por el propio líder y en menor proporción con las colectivas (líder-comunidad), esto es, hubo una menor correspondencia en el grado de acuerdo de las características medidas. Asumimos que este grado de acuerdo menor en las colectivas está explicado por los grandes desafíos que nos planteó el escenario de la

COVID-19, cambiar formas de movilizarse y gestionar a las que estábamos acostumbrados muestra la necesidad de transformar las dinámicas y tratar de continuar con las acciones de promoción de la salud comunitarias en tiempos de pandemia usando las herramientas y medios disponibles (20).

Un análisis de la Gobernanza Territorial para la Salud como el propuesto para la zona occidente es limitado para la ciudad (3 de 21 comunas y corregimientos, 410.000 habitantes aproximadamente). No obstante, los resultados de esta investigación refuerzan la idea de avanzar en acciones de promoción de la salud con líderes de las comunas y corregimientos de la ciudad de Medellín, tal como lo propone y direcciona el modelo de GTSbC; modelo que tuvo sus orígenes en una comuna del nor-oriental de la ciudad, pero que hoy hace parte del ejercicio de participación social en salud de la secretaría de Salud de Medellín.

La GTSbC como experiencia de teoría y práctica de la salud pública tiene el propósito de generar capacidades en las personas y las comunidades para identificar sus potencialidades y determinantes sociales de la salud, identificar los activos claves para avanzar en la consecución del objetivo de la salud y la vida, generar alianzas y trabajo articulado entre las comunidades y demás actores y sectores, y emprender proyectos comunitarios para impactar los territorios;

todo esto mediado por acciones de educación, comunicación y evaluación, que posibilite la toma de acciones en salud pública informadas y con base en evidencia.

Fortalezas del estudio

Aunque diferenciamos la gobernanza de la salud (apelar a mecanismos de gestión que permitan la actuación conjunta de múltiples actores sociales) y la gobernanza para la salud (la actuación conjunta en sí, desde la formulación, diseño y puesta en marcha de reglas y políticas hasta sus programas y proyectos derivados), lo cierto es que, Pato Lorente, dice que su uso es ecléctico y que ello en la práctica se resume en: (a) colaboración, (b) compromiso ciudadano, magnificado por el uso de las TIC y las redes, (c) gobierno que combina regulación y persuasión, (d) gobierno que funciona incluso a través de agencias independientes y (e), políticas adaptativas que en otras palabras es lo que se recoge en la mirada crítica y reflexiva de las acciones territoriales de gobernanza identificadas en este estudio. GTSbC propone una ruta y varios procesos participativos de creación de políticas flexibles dirigidas a mejorar la distribución equitativa de los determinantes de salud y la acción sobre éstas, no solo operadas por el gobierno local, asunto que sugiere en el tiempo la integración entre autoridades de los sectores Salud y No-Salud y de ellas con actores de las fuerzas vivas sociales: sector privado, sector social, medios y la academia (18).

Limitaciones del estudio

Teniendo en cuenta el tipo de estudio, es importante resaltar que no se pueden establecer asociaciones ni explicaciones de causalidad. Los hallazgos de este estudio no se podrán extrapolar a todas las personas del municipio de Medellín, dado que el tamaño de muestra no es representativo para la población empero puede orientar retos en el liderazgo y empoderamiento comunitario esperado para hacer frente al cuidado colectivo de la salud en tiempos de pandemia.

En esta investigación, en la cual se aplicaron encuestas virtuales, es posible que algunas personas hayan desistido de participar por su falta de conocimiento y cercanía con estas tecnologías. Sin embargo, desde el equipo de trabajo hubo disposición para incluir a estas personas dentro del estudio, acompañándoles en los momentos requeridos en los usos de estas nuevas tecnologías y así promover su participación.

La mayoría de las formas para describir las características de los entornos, por ejemplo, de la vivienda, se plantearon en términos de salud, generadores de bienestar y facilitadores del desarrollo y tendientes a impulsar medidas de resiliencia, muy de la mano de cómo se determinan los comportamientos; sin embargo, se requieren de otros esfuerzos propios de la concepción necesaria de cambio de la ciudad para construir ciudades sostenibles, habitables

y resilientes que promuevan una ciudadanía más resiliente y sana lo que podría sesgar la respuesta hacia una valoración positiva de los propios entornos.

Implicaciones políticas

El diseño de políticas públicas resilientes y sus acciones derivadas, al actuar sobre los determinantes y factores citados, tienen indiscutible impacto poblacional, y es la gobernanza del sistema de salud el factor que puede procurar que el impacto sobre los determinantes sea positivo y tenga comprobado efecto sobre la equidad de una sociedad. Aunque subsiste alguna duda sobre los procedimientos para la priorización de esas acciones en un esquema de gobernanza de la salud, pues la debilidad institucional del sistema de salud no facilita ni agiliza las relaciones del nivel central con los demás niveles territoriales, ello no es obstáculo para que los temas propios de la gobernanza para la salud tomen impulso en las municipalidades, y no solamente porque los instrumentos normativos centrales existen y procuran un marco para la acción local, sino porque al menos en el caso de Medellín -como se pudo ilustrar en los aspectos históricos ya citados- y los avances de GTSbC, la colaboración entre múltiples actores sociales en entornos muy variados e incluso dentro de un alto nivel de crisis social tiene una historia con más luces que sombras, que incluso sugieren un hipotético aumento del capital social local que derivaría en mejores formas

de gobernanza. Un ejemplo que ilustra sobre la conformación de instancias de participación en salud son los espacios basados en la gestión del conocimiento en Antioquia (31) más necesarios hoy que nunca y que pudieran ser identificados como activos de la salud y orientar nuevas alternativas del cuidado comunitario.

Las acciones comunitarias, que son esencialmente en el territorio, de cara a las personas, a las comunidades, se vieron limitadas y no son suficientes ni resilientes por las nuevas restricciones que se impusieron para contener la propagación del virus. Esta situación de pandemia impone otras lógicas de participación y acción en los territorios de Medellín, mediados por las limitaciones propias de las tecnologías de la información y las comunicaciones sumando a ello nuevas escalas dificultad, en especial para los adultos mayores y personas con poca experiencia en el uso de estas nuevas tecnologías, para la participación y el encuentro con líderes comunitarios. No obstante, y a pesar de los riesgos que supone para las personas y la población en general esta situación de pandemia (32), los líderes reclaman los espacios de encuentro y discusión, tomando las medidas de bioseguridad recomendadas. A este punto, es bastante positivo y esperanzador evidenciar que las acciones de cuidado colectivo pero también del autocuidado recomendadas por los líderes fueron tenidas en cuenta en general por la comunidad (33).

Recomendaciones

Promover la gobernanza desde los mismos espacios de priorización territorial. Una gobernanza necesaria para ser operacionalizada con el diagnóstico de cifras locales, muy seguramente de indicadores de determinantes sociales de la salud comparados territorialmente que empuje a la administración local o su autoridad de salud, en cuanto rectora local, en la capacidad de poner en acción a equipos intersectoriales u otra estructura y método que pueda analizar situaciones problemáticas complejas de manera interdisciplinaria (gobernanza de la salud) y que esta estructura pueda trabajar conjuntamente con, y gozando de la confianza de los demás actores sociales que, impactados por el problema, puedan actuar conjuntamente con las estructuras gubernamentales codiseñando la toma de decisiones (Gobernanza para la salud).

Colombia es prolija en ejemplos, contribuciones y aspectos de gobernanza vertical (34) o gobernanza de la salud, encontramos abundantes ejemplos de normatividad y algunos que tratan de impactar sobre la gestión integrada territorial. Cuando las agencias verticales tienen origen multilateral, internacional, hay apropiación y difusión territorial y se crean incluso en el nivel local esquemas de gobernanza que operacionalicen temas de esa agenda, en la medida de sus circunstancias, pero cuando se erigen esquemas de gobernanza territorial u

horizontal, es débil, incipiente y en general no deja muy claros los esquemas de eslabonamiento organizacional centro-territorio, esto es, tiene problemas serios de lograr Gobernanza de la salud. Ello, a su vez, deja traslucir debilidades en los procesos de descentralización y en las relaciones entre el centro y los otros niveles territoriales, señal a su vez de problemas estructurales al denotar bajos niveles de avance en la modernización del Estado. Sin embargo, debemos considerar otras formas de coordinación e integración de actores con particular relevancia para la gobernanza para la salud que se inscribe en las estrategias de la Ciudad Saludable, de una gobernanza urbana para poder planificar las ciudades, prevengan y mitiguen los nuevos riesgos urbanos para la salud, asegurando la inclusión equitativa de todos los habitantes de la ciudad en los procesos con los que se producen políticas públicas.

Conclusiones

En el camino de construcción de una ciudad saludable no termina, el concepto y práctica de Gobernanza ha tomado fuerza y se ha visto corroborado por múltiples casos exitosos en diferentes ciudades del mundo. Por ello, gran número de agencias y organismos multilaterales han iniciado agendas de encuentros y estudios que eventualmente han llevado a declaraciones y documentos conjuntos adonde se aprecia una especie de convergencia global hacia un deber ser

de la gobernanza urbana, en primer lugar, y de aspectos aplicados de tal gobernanza en sectores complejos, como puede serlo la gobernanza en salud.

Buena parte de la literatura dedicada al tema de los procesos propios de la Ciudad Saludable plantea como uno de sus ejes a la búsqueda de acciones colaborativas intersectoriales. Siguiendo las observaciones de Cunill (35), estos procesos deben tener un fundamento técnico que apunte a favorecer la flexibilidad de la gestión local a la vez que integra la gestión de los problemas colectivos y es apenas lógico que el sector Salud quiera asumir ese liderazgo integrador que se traduce en la agenda de Salud en Todas Las Políticas (enfoque STP).

En resumen, la gobernanza implica el triunfo de la *gestión relacional* sobre la toma de decisiones de arriba-abajo que la administración local ha usado tradicionalmente, pero también conecta las realidades locales con la toma nacional de decisiones y ello facilita positivos resultados en políticas públicas, la pandemia acelera estos procesos para el cuidado comunitario pero no es suficiente al no estar reconocido en el acompañamiento formal de la ruta de cuidado colectivo lo que ha llevado a amplios sectores de la comunidad en Medellín a crear sus propias formas organizacionales, sus propios planes territoriales y sus propias formas de resistencia social, y ello no es justamente el elemento motivacional que se necesita para la conformación de esquemas de gobernanza para la salud en los

cuales estos actores son de capital importancia, máxime porque aún desde su marginalidad frente a las instituciones, han creado importantes liderazgos y esquemas de participación social.

Mediciones como las desarrolladas en este manuscrito orientarían nuevas averiguaciones sobre los cambios en los indicadores de salutogénesis y de resiliencia (36) para tratar de entender las correlaciones entre ellos y los roles y funciones de los actores presentes en los eventos históricos y sin precedentes como los de la COVID-19 que provean nuevos aportes sanitarios al proceso de Medellín, Ciudad saludable, una ciudad que eleva el concepto del cuidado para la salud comunitaria e inspira los desafíos de transformación de la salud en las ciudades (37).

Agradecimientos. A Verónica Lopera Velásquez de la Dirección Técnica de Planeación y Gestión del Conocimiento de la Secretaría de Salud de Medellín. A los profesionales que acompañan el proyecto, especialmente a la Profesional GESIS Bibiana Torres M y los líderes de las comunas 5 Castilla, 15 Guayabal y 16 Belén de Medellín que hicieron posible comprender la importancia de la gestión territorial.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación. Convenio interadministrativo 4600087451 de 2020 entre la Facultad Nacional de Salud Pública “Héctor Abad Gómez” de la Universidad de Antioquia y la Secretaría de Salud de la Alcaldía de Medellín.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Los hechos probados. Fecha de consulta: 22 de marzo de 2021. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/promocion/desigualdadSalud/docs/hechosProbados.pdf>
2. World Health Organization. Promoting Health And Equity - Evidence for local policy and practice. Fecha de consulta: 26 de marzo de 2021. Disponible en: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/262492/Healthy-Cities-promoting-health-and-equity.pdf
3. Font J. Ciudadanos y decisiones públicas. Ariel. España; 2001. 237 p.
4. Martí J, Pascual J, Rebollo O. Participación y desarrollo comunitario en medio urbano. CIMA, editor. Barcelona; 2005. 308 p.
5. Borde E, Torres-Tovar M. El territorio como categoría fundamental para el campo de la salud pública. *Saúde debate*. 2017;41(spe2):264-75. <https://doi.org/10.1590/0103-11042017S222>
6. Banco Interamericano de Desarrollo. Las ciudades del mañana: Gestión del suelo urbano en Colombia. Fecha de consulta: 26 de abril de 2021]. Disponible en: <http://www.iadb.org/wmsfiles/products/publications/documents/35373281.pdf>
7. Botero F. Medellín, 1890-1950: Historia urbana y juego de intereses. Universidad de Antioquia, editor. Medellín; 1996. 360 p.
8. Kickbusch I, Gleicher D. Governance for health in the 21st century. World Health Organization, editor. World Health Organization. Paris; 2012. 128 p.
9. Pato I. La Gobernanza para la Salud en el siglo XXI. *Revistaesalud.com*. 2011;7(28):1-9.

10. Kickbusch I, Buckett K. Implementing Health in All Policies: Adelaide 2010. Department of Health G of SA, editor. Australia; 2010. 99 p.
11. Leppo K, Ollila E, Peña S, Wismar M, Cook S. Health in All Policies. Ministry of Social Affairs and Health, editor. Malta; 2013. 358 p.
12. Territorios Sostenibles. Alianza y gobernanza. Fecha de consulta: 26 de noviembre de 2020. Disponible en: <https://territoriossostenibles.com/alianzas-y-gobernanza>
13. Cash-Gibson L, Pericàs J, Martínez-Herrera E, Benach J. Health Inequalities in the Time of COVID-19: The Globally Reinforcing Need to Strengthen Health Inequalities Research Capacities. *Int J Health Serv.* 2021;1-5. <https://doi.org/10.1177/0020731421993939>.
14. Pinilla M, Ramírez A, González C. Los pobres los más afectados por la pandemia. Fecha de consulta: 26 de noviembre de 2020. Disponible en: <https://uniandes.edu.co/es/noticias/salud-y-medicina/los-pobres-los-mas-afectados-por-la-pandemia>
15. Corburn J, Vlahov D, Mberu B, Riley L, Caiaffa WT, Rashid SF, et al. Slum Health: Arresting COVID-19 and Improving Well-Being in Urban Informal Settlements. *J Urban Health.* 2020;97(3):348-57. <https://doi.org/10.1007/s11524-020-00438-6>
16. Álvarez A, León D, Medellín M, Zambrano A, Zuleta H. El coronavirus en Colombia: vulnerabilidad y opciones de política. Fecha de consulta: 2 de diciembre de 2020. Disponible en: https://www.latinamerica.undp.org/content/rblac/es/home/library/crisis_prevention_and_recovery/el-coronavirus-en-colombia--vulnerabilidad-y-opciones-de-politic.html
17. Molina-Betancur J, Martínez-Herrera E, Pericas J, Benach J. Coronavirus disease 2019 and slums in the Global South: lessons from Medellín (Colombia). *Global Health Promotion.* 2020;0(0):1-5. <https://doi.org/10.1177/1757975920962797>
18. Hernández D, Martínez E. Vinculos comunitarios para la salud en Medellín. Universidad de Antioquia, editor. Medellín; 2020. 148 p.
19. McQueen D, Wismar M, Lin V, MJ, Davies M. Gobernanza Intersectorial para la Salud en Todas las Políticas. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, editor. España; 2015. 256 p.
20. Hernán-García M, Lineros-González C, Ruiz-Azarola A. Cómo adaptar una investigación cualitativa a contextos de confinamiento. *Gac Sanit.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.06.007>
21. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 385 Declaración de emergencia sanitaria por causa del COVID-19. Fecha de consulta: 15 de abril de 2021. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-385-de-2020.pdf>
22. Organización Panamericana de la Salud. Diferencias por razones de sexo en relación con la pandemia de COVID-19 en la Región de las Américas. Fecha de consulta: 17 de abril de 2021. Disponible en: <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/yjtwg>
23. Carneiro V, Adjuto R, Alves K. Saúde Do Homem: Identificação E Análise Dos Fatores Relacionados À Procura, Ou Não, Dos Serviços De Atenção Primária. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR.* 2019;23(1):35-40. <https://doi.org/10.25110/arqsaude.v23i1.2019.6521>
24. Castañeda I, Pozo S. Evolución histórica de las desigualdades de género. Principales causas de muerte entre ellas la cirrosis hepática. Cuba 2005-2016. *Rev Cub Salud Publica.* 2018;44(4):140-52.
25. Barrios R, Pereira A, Golde N, Díaz M, Olivos N, Ferloni A, et al. Vigilancia epidemiológica de siniestros viales en un hospital privado de la Ciudad de Buenos Aires. Año 2018. *Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires.* 2021;41(1):9-14.
26. Vago D, da Silva P, Tosoli A, Ferreira M. A construção do vínculo entre o homem e o serviço de atenção básica de saúde. *Rev Cubana Enferm.* 2017;33(2):111-20.
27. Schwartz S, Salas-Wright C, Pérez-Gómez A, Mejía-Trujillo J, Brown E, Montero-Zamora P, et al. Cultural stress and psychological symptoms in recent Venezuelan immigrants to the United States and Colombia. *Int J Intercult Relat.* 2018;67:25-34. <https://doi.org/10.1016/j.ijintrel.2018.09.001>
28. Ottaviano M, Beltrán-Jaunsarás M, Teriús-Padrón J, García-Betances R, González-Martínez S, Cea G, et al. Empowering citizens through perceptual sensing of urban environmental and health data following a participative citizen science approach. *Sensors.* 2019;19(13). <https://doi.org/10.3390/s19132940>

29. Shaikh V, Nazeruddin G, Shaikh Y, Bloukh S, Edis Z, Pathan H. A Recapitulation of Virology, Modes of Dissemination, Diagnosis, Treatment, and Preventive measures of COVID-19: A Review. *Eng Sci.* 2020;10:11-23. <https://doi.org/10.30919/es8d1009>
30. Adhikari S, Meng S, Wu Y, Mao Y, Ye R, QZ W, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty.* 2020;9:1-12. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00646-x>
31. Martínez-Herrera E, López-Ríos JM, Salas-Zapata L. Lecciones aprendidas de gestión del conocimiento para la salud pública: Algunos espacios observados en Colombia. *Rev Gerenc Polit Salud.* 2015;14(29):97-113. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.rgyps14-29.lagc>
32. Singer M, Bulled N, Ostrach B. Whither syndemics?: Trends in syndemics research, a review 2015–2019. *Glob Public Health.* 2020;15(7):943-55. <https://doi.org/10.1080/17441692.2020.1724317>
33. Delgado-Gallego M, Vázquez M. Percepciones de usuarios y líderes comunitarios sobre su capacidad para influenciar en la calidad de los servicios de salud: un estudio de casos de Colombia y Brasil. *Cad Saude Publica.* 2009;25(1):169-78.
34. Hufty M, Báscolo E, Bazzani R. Gobernanza en salud: un aporte conceptual y analítico para la investigación. *Cad Saude Publica.* 2006;22(suppl):S35-45.
35. Cunill-Grau N. La intersectorialidad en las nuevas políticas sociales. Un acercamiento analítico-conceptual. *Gestión y Política Pública.* 2014;XXIII(1):5-46.
36. Nuzzo J, Meyer D, Snyder M, Ravi S, Lapascu A, Souleles J, et al. What makes health systems resilient against infectious disease outbreaks and natural hazards? Results from a scoping review. *BMC Public Health.* 2019;19:1-9. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7707-z>
37. Misión de sabios Colombia 2019. Propuestas y desafíos para la salud y la vida: una visión desde la misión. Universidad de Antioquia, editor. Medellín; 2020. 926 p.

Políticas del editorial

Enfoque y alcance.

NOVA es una publicación científica de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca (Colombia), cuyo fin primordial consiste en la difusión de trabajos originales que contribuyen a ampliar los conocimientos en las ciencias biomédicas. Todo material propuesto para publicación en NOVA es revisado por el Comité Editorial y enviado para evaluación externa a dos evaluadores o pares científicos. El editor informa a los autores sobre la recepción de los trabajos, sobre los comentarios de los evaluadores y sobre la decisión final que se tome para su publicación. La revista NOVA se reserva el derecho de aceptar o rechazar los artículos y podrá hacer sugerencias o cambios que tiendan a mejorar su presentación.

Los originales de los artículos permanecerán en los archivos de la revista hasta por un año. El autor principal recibirá, libre de costo, 3 ejemplares de la revista.

NOVA – Publicación Científica en Ciencias Biomédicas está Indexada en:

Índice Latinoamericano – LILACS, de la Plataforma BIREME; Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas -IMBIOMED; Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal – REDALYC; Base de Datos de Revistas Accesibles en Formato Electrónico -FARO de la Universidad y EBSCO Information Services.

Proceso de revisión por pares.

El proceso de evaluación de un manuscrito consta de una preselección y revisión general por el comité editorial seguida de una evaluación doble ciega solicitada a pares especialistas en la materia. Una vez realizada la evaluación por parte del par académico, los autores recibirán el concepto de Aprobado, Aprobado con modificaciones menores, Aprobado con modificaciones mayores ó No aprobado. En aquellos casos en que el manuscrito sea aprobado con modificaciones el autor recibirá también las sugerencias y comentarios realizados por los evaluadores. Los autores contarán máximo con un mes de plazo a partir

de la entrega de las evaluaciones, para hacer los ajustes del caso y enviar la versión corregida del manuscrito de nuevo al editor de la revista, acompañada de una carta explicativa detallada de los ajustes incorporados. El comité editorial verificará la incorporación de los cambios al manuscrito y si lo considera pertinente la enviará de nuevo al par evaluador para su concepto. La decisión final sobre la publicación del manuscrito estará sujeta a la conformidad del par académico y del comité editorial con respecto a la inclusión de las modificaciones solicitadas al autor. En caso de ser aceptado el manuscrito para publicación los autores deberán firmar una declaración de originalidad y una autorización de los derechos de publicación y reproducción del mismo y de la inclusión en bases de datos, páginas web, o páginas electrónicas, nacionales o internacionales.

Frecuencia de publicación.

La Revista NOVA es publicada dos veces al año a partir del 2005.

Política de acceso abierto.

Esta revista proporciona un acceso abierto a su contenido, basado en el principio de que ofrecer al público un acceso libre a las investigaciones ayuda a un mayor intercambio global del conocimiento.

Directrices para autores/as

La revista NOVA, que es una publicación de acceso abierto sin ningún tipo de costo para someter y visualizar artículos, publicará las siguientes categorías de trabajos:

Artículo original: es un trabajo inédito derivado de una investigación biomédica que aporta información nueva sobre aspectos específicos y contribuye de manera relevante al conocimiento científico. La estructura generalmente utilizada contiene cuatro apartes importantes: introducción, metodología, resultados y discusión.

Artículo de revisión: Estudio y análisis crítico de la literatura reciente y pertinente a un tópico especial más los puntos de vista del autor al tema (de modo impersonal). Consiste en un «estado del arte» del tema propuesto, e incluye dos categorías de manuscritos:

A. solicitado directamente por el Comité Editorial a personas expertas en el tema,

B. ofrecido por profesionales interesados en un tópico particular, caso en el cual deben observar las siguientes recomendaciones:

- i) Enviar carta de solicitud en la que se indique por qué el tema escogido es pertinente para los lectores de Nova;
- ii) Proporcionar una breve descripción de los apartes que serían cubiertos, así como algunas referencias claves; además, indicar su probable extensión y el número aproximado de ilustraciones;
- iii) Si la revisión se acepta para enviarla a evaluación, debe incluir, preferiblemente, un resumen con énfasis en el significado de los hallazgos recientes, una corta introducción al tema, señalando hitos pasados y desarrollos presentes, así como otros encabezamientos en el texto, con el objeto de hacer más provechosa su lectura. El desarrollo del tema queda a discreción del autor pero se aconseja que incluya tablas y figuras que hagan ágil el texto y ofrezcan una comprensión más rápida de su contenido.

Guía académica: es un trabajo enmarcado dentro de los procesos de investigación formativa, proyección social y/o procesos pedagógicos de interés para la comunidad universitaria desarrollados en las instituciones de educación superior, sobre un tema específico, con la participación de docentes y estudiantes.

Comunicación breve: es el informe de resultados parciales o finales de una investigación cuya divulgación rápida es de importancia. Nota: es un trabajo de 1.000 palabras máximo, con un número de figuras y tablas no mayor de 2 y cuyo resumen no debe pasar de 100 palabras. Los métodos, resultados y discusión se presentan agrupados en una única sección.

Nota técnica: es un escrito breve, en el que se describe en detalle una técnica de laboratorio novedosa o modificaciones realizadas a una técnica ya establecida, enfatizando las ventajas que tiene el procedimiento o la innovación desarrollados.

Ensayo: es un escrito breve, filosófico, literario o científico, que presenta la opinión sustentada del autor sobre un tema específico.

Cartas al editor: los lectores solicitan aclaraciones o presentan comentarios sobre cualquier material publicado en la revista. Así como posiciones críticas analíticas o interpretativas

sobre los documentos publicados en la revista, que a juicio del Comité editorial constituyen un aporte importante a la discusión del tema por parte de la comunidad científica de referencia.

Comentarios bibliográficos: son escritos breves, críticos, sobre libros de biomedicina.

Preparación del manuscrito

Cíñase a las indicaciones publicadas por el International Committee of Medical Journal Editors, uniform requirements for Manuscripts submitted to biomedical journals. J pharmacol pharmacother. 2010; 1(1): 42-58 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3142758/>)

La versión en castellano se puede consultar en la revista Acta Médica Colombiana (Acta Med Colomb 1997; 22:199-211) o en <http://www.actamedica.es/>. Cada una de las secciones del manuscrito debe aparecer en una nueva página en el siguiente orden: portadilla, resumen, texto, agradecimientos, referencias, cuadros, pies de figuras y tablas.

Portadilla: además del título del trabajo y del título corto para los encabezamientos de las páginas, debe contener los nombres completos de los autores, su afiliación institucional y el nombre de la institución en donde se llevó a cabo el trabajo. También se debe anotar el nombre del autor responsable de la correspondencia con su dirección completa, número telefónico, fax y dirección electrónica.

Resúmenes y palabras clave: el trabajo debe tener resumen en español y en inglés, cada uno de 250 palabras como máximo. Evite el uso de referencias en los resúmenes. Para la sección de las 6 palabras claves en español, consulte los descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) del Índice de Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) en la última versión publicada en disco compacto o en <http://decs.bvs.br>; para la sección de las 6 palabras clave en inglés, consulte los Medical Subject Headings (MeSH) del Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>).

Texto: todo el documento, incluso la página del título, los resúmenes, las referencias, los cuadros y los pies de figuras, debe estar escrito a doble espacio, por un solo lado de la hoja, sin dejar espacios extras entre párrafo y párrafo; deje un solo espacio después del punto

seguido o aparte. Use la fuente Arial de tamaño 12 puntos y no justifique el texto. Use letra bastardilla o itálica para los términos científicos; por favor, no los subraye. Formato electrónico: envíe medio electrónico del documento en procesador de palabra MS Word, para PC. Incluya las gráficas en formato TIFF o JPG a 300 DPI como mínimo. La fuente preferida para las gráficas es Arial Narrow. Si sus archivos provienen de un computador Apple – Macintosh, conviértalos a plataforma PC. Incluya una lista de los archivos enviados y el programa en que fueron desarrollados.

Los artículos originales deben contener 7 partes básicas, así:

- 1. Título (en español e inglés). El título en mayúsculas, preciso y sin abreviaturas. Los nombres científicos en latín y en bastardilla. Apellidos y nombres del o de los autores, institución, dirección postal completa, número de fax y correo electrónico del autor responsable para la correspondencia y fecha de envío.*
- 2. Resumen (español e inglés). De no más de 250 palabras en español e inglés, debe enunciar las propuestas de la investigación, los procedimientos básicos, los resultados principales y las conclusiones. Se requiere suministrar entre 6 y 10 palabras claves.*
- 3. Introducción. Distribuir el contenido según la conveniencia del tema, con subtítulos o apartes.*
- 4. Materiales y métodos.*
- 5. Resultados.*
- 6. Discusión.*
- 7. Referencias.*

Agradecimientos:

Dirigidos a personas con aportes que no justifican acreditación como autor, por ayuda técnica recibida, por tipo de apoyo material y financiero.

Referencias:

- Asígnele un número a cada referencia citada, en orden ascendente, incluyendo las del texto, los cuadros y las figuras. Anote los números de las referencias entre paréntesis y no como índice ni subíndice.
- Cuando hay más de una cita, éstas deben separarse mediante comas, pero si fueran correlativas, se menciona la primera y la última separadas por un guión.
- Cuando en el texto se menciona un autor, el número de la referencia se pone tras el

nombre del autor. Si se tratase de un trabajo realizado por más de dos autores, se cita el primero de ellos seguido de la abreviatura “et al” y su número de referencia.

1. Artículo estándar.

Autor/es*. Título del artículo. Abreviatura** internacional de la revista. año; (volumen número): página inicial-final del artículo.

Kolovou G, Daskalova D, Mikhailidis DP. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Angiology*. 2003;54(2): 59-71.

* Si los autores fueran más de seis, se mencionan los seis primeros seguidos de la abreviatura et al.

** Las abreviaturas internacionales pueden consultarse en “Journals Database” de PubMed. Las españolas en el Catálogo C17 (<http://www.c17.net/>) ó bien en el DREV (<http://bvshalud.isciii.es/php/index.php>) de la BVS del Instituto de Salud Carlos III y en la base de datos de Revistas de Biomedicina del IHCD de Valencia. (https://bddoc.csic.es:8180/inicioBuscarSimple.html?estado_formulario=show&bd=IME&tabla=revi).

1.1 Incorporación opcional de número de identificación único de bases de datos en la referencia:

La mayoría de bases de datos o documentos electrónicos incorpora un número de identificación unívoco en cada referencia (PubMed: PMID; Cochrane Library:CD; DOI), que pueden incorporarse a la referencia bibliográfica para su perfecta identificación.

López-Palop R, Moreu J, Fernández-Vázquez F, Hernández Antolín R; Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology of the Spanish Society of Cardiology. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XIII. Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2003). *Rev Esp Cardiol*. 2004; 57(11): 1076-89. Citado en PubMed PMID 15544757.

The Cochrane Database of Systematic Reviews 1998, Issue 3 [base de datos en Internet]. Oxford: Update Software Ltd; 1998- [consultado 28 de diciembre de 2005].

Wilt T, Mac Donald R, Ishani A, Rutks I, Stark G. Cernilton for benign prostatic hyperplasia. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001042.pub2/abstract> ó <http://www.update-software.com/clibplus/clibplus.asp>. Citado en Cochrane Library CD001042.

1.2 Organización o equipo como autor

Grupo de Trabajo de la SEPAR. Normativa sobre el manejo de la hepnotosis amenazante. Arch Bronconeumol 1997; 33: 31-40.

2. Libros

Autor/es. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año.

Jiménez L, Montero FJ. Compendio de Medicina de Urgencias: guía terapéutica. 2ª ed. Madrid: Elsevier; 2005.

Nota: La primera edición no es necesario consignarla. La edición siempre se escribe en números arábigos y abreviatura: 2ª ed. Si la obra estuviera compuesta por más de un volumen, citarlo a continuación del título del libro.

2.1 Organización como autor

Comunidad de Madrid. Plan de Salud Mental de la Comunidad de Madrid 2003-2008. Madrid: Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad; 2002.

2.2 Capítulo de libro

Autor/es del capítulo. Título del capítulo. En*: Director/Coordinador/Editor del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. página inicial-final del capítulo.

Mehta SJ. Dolor abdominal. En: Friedman HH, editor. Manual de Diagnóstico Médico. 5ª ed. Barcelona: Masson; 2004. p.183-90.

3. Comunicación presentada a un congreso

Autor/es de la ponencia. Título de ponencia. En: Título oficial del Congreso. Lugar de Publicación: Editorial; año. página inicial-final de la comunicación/ponencia.

Castro A, Escudero J. El Área del Corazón del Complejo Hospitalario “Juan Canalejo”. En: Libro de Ponencias: V Jornadas de Gestión y Evaluación de Costes Sanitarios. Bilbao; Ministerio de Sanidad y Consumo, Gobierno Vasco; 2000.p. 12-22.

Nota: Esta misma estructura se aplica a Jornadas, Simposios, Reuniones Científicas etc.

4. Informe científico o técnico

Autor/es. Título del informe. Lugar de publicación: Organismos/Agencia editora; año. Número o serie identificativa del informe.

Organización Mundial de la Salud. Factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares: nuevas esferas de investigación. Informe de un Grupo Científico de la OMS. Ginebra: OMS; 1994. Serie de Informes Técnicos: 841.

5. Tesis Doctoral

Autor. Título de la tesis [tesis doctoral]*. Lugar de publicación: Editorial; año.

Muñiz J. Estudio transversal de los factores de riesgo cardiovascular en población infantil del medio rural gallego [tesis doctoral]. Santiago: Servicio de Publicaciones e Intercambio Científico, Universidad de Santiago; 1996.

6. Patente

Joshi R, Strebel HP, inventores; Fumapharm AG, titular. Utilización de derivados de ácido fumárico en la medicina de trasplante. Patente Europea. ES 2195609T3. BOPI 1-12-2003.

7. Artículo de revista en Internet

Autor/es del artículo. Título del artículo. Nombre de la revista [revista en Internet]* año [fecha de consulta]**; volumen (número): [Extensión/páginas***]. Dirección electrónica.

Francés I, Barandiarán M, Marcellán T, Moreno L. Estimulación psicocognoscitiva en las demencias. An Sist Sanit Navar [revista en Internet]* 2003 septiembre-diciembre. [acceso 19 de octubre de 2005]; 26(3). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272003000500007&lng=en&nrm=iso&tlng=en.

* Puede sustituirse por: [Revista on-line], [Internet], [Revista en línea]

** [acceso....], [consultado...], [citado...]

*** Si constasen.

8. Base de datos en Internet

Institución/Autor. Título [base de datos en Internet]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación, [fecha de actualización; fecha de consulta]. Dirección electrónica.

PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 1966-[fecha de acceso 19 de diciembre de 2005]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

Cuadros y figuras: elabore los cuadros usando la utilidad de tablas del procesador de palabras y no por columnas y tabulados en el texto mismo del manuscrito; envíe los nombres de los archivos. Para las figuras en blanco y negro, envíe el original y dos copias de la ilustración correspondiente acompañadas de su versión en medio magnético en formato tiff o jpg. a 300dpi. como mínimo de resolución y en un tamaño media carta. Gráficas desarrolladas en Excell, favor remitir el archivo original. Si son fotografías en blanco y negro, debe enviar tres copias de excelente calidad junto con la versión en medio magnético, en formato tiff o jpg a 300dpi como mínimo de resolución; si son transparencias, envíe la diapositiva original y no una copia, junto con dos impresiones en papel (fotocopia o escáner, adjuntando copia en medio magnético, formato tiff a 300dpi como mínimo de resolución) de la misma imagen para el envío a los evaluadores del manuscrito. En las preparaciones de microscopio, mencione la coloración y el aumento según el objetivo utilizado.

Lista preliminar para la preparación de envíos.

Como parte del proceso de envíos, los autores/as están obligados a comprobar que su envío cumpla todos los elementos que se muestran a continuación. Se devolverán a los autores/as aquellos envíos que no cumplan estas directrices.

1. El envío no ha sido publicado previamente ni se ha sometido a consideración por ninguna otra revista (o se ha proporcionado una explicación al respecto en los *Comentarios al editor/a*).
2. El archivo de envío está en formato OpenOffice, Microsoft Word, RTF o WordPerfect.

3. Siempre que sea posible, se proporcionan direcciones URL para las referencias.
4. El texto tiene un interlineado sencillo, un tamaño fuente de 12 puntos, se utiliza cursiva en lugar de subrayado (excepto en las direcciones URL), y todas las ilustraciones, figuras y tablas se encuentran colocadas en los lugares del texto apropiados, en vez de al final.
5. El texto reúne las condiciones estilísticas y bibliográficas incluidas en Pautas para el autor/a, en Acerca de la revista.
6. En el caso de enviar el texto a la sección de evaluación por pares, se siguen las instrucciones incluidas en Asegurar una evaluación anónima.

Aviso de derechos de autor.

NOVA por <http://www.unicolmayor.edu.co/publicaciones/index.php/nova> se distribuye bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Así mismo, los autores mantienen sus derechos de propiedad intelectual sobre los artículos.

Declaración de privacidad.

Los nombres y las direcciones de correo electrónico introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines establecidos en ella y no se proporcionarán a terceros o para su uso con otros fines.